

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 962**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009 E 09780587 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 2300432**

54 Título: **Derivados de piperazina utilizados como moduladores de los canales de calcio Cav2.2**

30 Prioridad:

17.07.2008 GB 0813142

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.03.2013

73 Titular/es:

**CONVERGENCE PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
90 High Holborn
London WC1V 6XX, GB**

72 Inventor/es:

**BESWICK, PAUL, JOHN;
CAMPBELL, ALISTER;
CRIDLAND, ANDREW, PETER;
GLEAVE, ROBERT, JAMES;
HEER, JAG, PAUL;
NICHOLSON, NEVILLE, HUBERT;
PAGE, LEE, WILLIAM y
VILE, SADIE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 396 962 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazina utilizados como moduladores de los canales de calcio Cav2.2.

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de piperazina; con procesos para su preparación; con composiciones farmacéuticas que contienen los derivados; y con el uso de los derivados en una terapia para tratar enfermedades para las cuales el bloqueo de los canales de calcio Ca_v2.2 es beneficioso.

Los canales de calcio presinápticos activados por voltaje Ca_v2.2 (tipo N) en el asta dorsal de la médula espinal modulan la liberación de neurotransmisores pro-nociceptivos clave como glutamato, sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), lo cual indica el posible uso terapéutico de los bloqueadores del canal de calcio Ca_v2.2 como analgésicos.

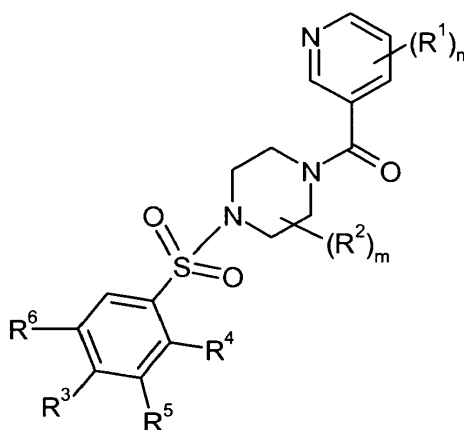
Las conotoxinas ω peptídicas, aisladas del veneno de los caracoles como, han demostrado ser selectivas para los canales de calcio Ca_v2.2 y pueden bloquear la liberación de SP en la médula espinal (Smith et al. (2002) Pain, 96: 119-127). Asimismo, han demostrado ser antinociceptivos en modelos animales con dolor crónico después de la administración intrarraquídea (Bowersox et al. (1996) Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279: 1243-1249; Smith et al. (2002) *supra*), y han demostrado ser analgésicos efectivos en uso clínico, especialmente en el tratamiento del dolor neuropático (Brose et al. (1997) Clinical Journal of Pain, 13: 256-259).

Asimismo, los canales de calcio Ca_v2.2 han demostrado ser importantes para la función neuronal normal (Winqvist et al. (2005) Biochemical Pharmacology, 70: 489-499). Por lo tanto, el objetivo es identificar nuevas moléculas que bloqueen preferentemente Ca_v2.2 en condiciones de mayor excitación neuronal, llamados bloqueadores dependientes del uso, como es el caso de los síndromes de dolor crónico.

La patente WO 2007/111921 (Amgen Inc) describe una serie de derivados de amida diaza heterocíclicos que se consideran útiles en el tratamiento de diabetes, obesidad y trastornos y afecciones relacionadas. La patente DE 10155684 (Bayer AG) describe una serie de 2-[[[aminosulfonil]fenil]ureido]tiazoles como antibióticos. La patente WO 2008/024284 (Merck & Co) describe una serie de piperazinas sulfonadas como moduladores del receptor canabinoide-1 (CB1) que se consideran útiles en el tratamiento de, por ejemplo, la psicosis, trastornos cognitivos y la enfermedad de Alzheimer. Scapecchi et al (2004) Bioorganic & Medicinal Chemistry 12, 71-85 describe estudios de la relación estructura – actividad en unifiram (DM232) y sunifiram (DM235). Números de Registro CAS: 1180058-35-8; 1042866-25-0; 931606-33-6; 784166-25-2; 775313-70-7; 746645-00-1; y 333756-28-8, cada uno de los cuales divulga una serie de compuestos de fenilsulfonil-piperazinila disponibles para la venta.

La presente invención proporciona compuestos que son capaces de bloquear estos canales de calcio Ca_v2.2.

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en terapia, donde:



(I)

m y n se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

de estar presente, cada R¹ se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, ciano, NR^{1a}R^{1b} y halógeno;

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y un heterociclilo de 4 a 6 miembros;

o R^{1a} y R^{1b} junto con un átomo de nitrógeno al que se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros;

de estar presente, cada R² es alquiloC₁₋₄; R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquiloC₁₋₄ o haloalcoxiC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄; R⁵ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquiloC₁₋₄ o haloalcoxiC₁₋₄;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquiloC₁₋₄ o haloalcoxiC₁₋₄; de forma tal que al menos 1 de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea un grupo diferente a hidrógeno.

- 5 En un segundo aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, donde m y n se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

de estar presente, cada R¹ se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, ciano, NR^{1a}R^{1b} y halógeno; R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y un heterociclillo de entre 4 y 6 miembros; o R^{1a} y R^{1b} junto con un átomo de nitrógeno al que se enlazan forman un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros; de estar presente, cada R² es alquiloC₁₋₄; R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquiloC₁₋₄ o haloalcoxiC₁₋₄; R⁴ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄; R⁵ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquiloC₁₋₄ o haloalcoxiC₁₋₄; R⁶ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquiloC₁₋₄ o haloalcoxiC₁₋₄; de forma tal que al menos 1 de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea un grupo diferente a hidrógeno; con la salvedad de que el compuesto no es

- 1-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina;
- 15 1-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperazina;
- 1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-(3-piridinilcarbonil)piperazina;
- 1-[(5,6-dicloro-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[(6-cloro-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[(5,6-dicloro-3-piridinil)carbonil]-4-{{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil}piperazina;
- 20 1-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[(6-cloro-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-4-(3-piridinilcarbonil)piperazina;
- 1-(3-piridinilcarbonil)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1-(3- piridinilcarbonil)-4-[[4-(trifluorometil) fenil] sulfonil]piperazina;
- 25 1-(3- piridinilcarbonil)-4-{{4-[(trifluorometil)oxi]fenil} sulfonil}piperazina;
- 1-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina;
- 1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-4-{{4-[(trifluorometil)oxi]fenil} sulfonil}piperazina;
- 1-[[6-(metiloxi)-3-piridinil]carbonil]-4-{{4-[(trifluorometil)oxi]fenil} sulfonil}piperazina;
- 4-{{4-[(6-metil-3- piridinil) carbonil]-1-piperazinil}sulfonil}benzonitrilo;
- 30 1-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-4-[[2-(etiloxi)-3-piridinil]carbonil]piperazina;
- 1-[[2-(etiloxi)-3- piridinil] carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil] sulfonil]piperazina;
- 1-[[2-(etiloxi)-3- piridinil] carbonil]-4-{{4-[(trifluorometil)oxi]fenil} sulfonil}piperazina;
- 1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-[[2-(1-pirrolidinil)-3-piridinil]carbonil]piperazina;
- 4-[[4-[[2-(1-pirrolidinil)-3-piridinil] carbonil]-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo;
- 35 1-[[2-(etiloxi)-3- piridinil] carbonil]-4-[[3-fluorofenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[[2-(etiloxi)-3- piridinil] carbonil]-4-[[3-fluoroenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-[[2-(1- pirrolidinil)-3-piridinil]carbonil]piperazina;
- 1-[[5,6-dicloro-3- piridinil] carbonil]-4-[[4-fluorofenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[[4-fluorofenil]sulfonil]-4-[[2-(1-pirrolidinil)-3-piridinil]carbonil]piperazina;
- 40 1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4-[[2-(1-pirrolidinil)-3-piridinil]carbonil]piperazina; y

1-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperazina.

Se entiende que en la fórmula (I), cuando R^1 está presente, puede adjuntarse a cualquier de los cuatro átomos de carbono posibles en el anillo piridilo.

5 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" (cuando se lo utiliza como grupo o como parte de un grupo) se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo alquilo C_{1-6} significa una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que contiene al menos 1 y al menos 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo, incluyen, a modo no taxativo: metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, i-propilo, t-butilo, n-hexilo e i-hexilo.

10 Como se utiliza en la presente, el término "alcoxi" (cuando se utiliza como un grupo o como parte de un grupo) se refiere a un grupo O-alquilo donde el alquilo se define como se mencionó anteriormente.

El término "halógeno" se utiliza en la presente para describir, salvo que se indique lo contrario, un grupo seleccionado de fluor (flúor), cloro (cloro), bromo (bromo) o yodo (yodo). En una realización, el término "halógeno" se utiliza en la presente para describir, salvo que se indique lo contrario, un grupo seleccionado de cloro (cloro) o bromo (bromo).

15 El término haloalquilo C_{1-4} como se utiliza en la presente se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} como se define en la presente sustituido con uno o más grupos halógenos, por ejemplo, CF_3 , CF_2H o CF_3CH_2 .

El término haloalcoxi C_{1-4} como se utiliza en la presente se refiere a un grupo alcoxi C_{1-4} como se define en la presente sustituido por uno o más grupos halógenos, por ejemplo, $-O-CF_3$.

20 El término cicloalquilo C_{3-6} como se utiliza en la presente se refiere a un anillo de hidrocarburos monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

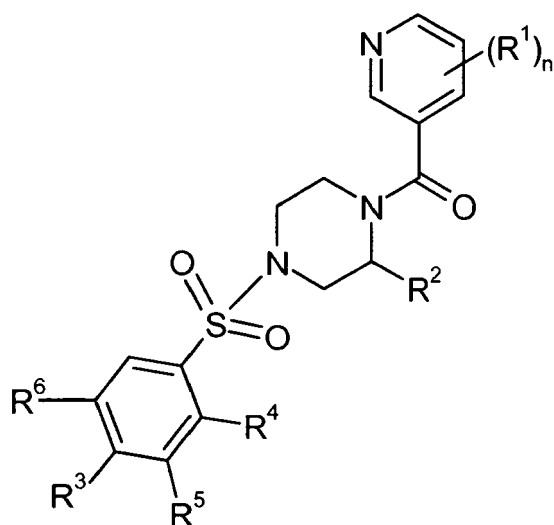
25 El término anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros y su radical monovalente se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos adecuados de dichos grupos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azetidínilo.

30 En una realización del primer o segundo aspecto, R^1 se selecciona de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano y $NR^{1a}R^{1b}$. En otra realización del primer y segundo aspecto, R^1 se selecciona de alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} . En una realización particular del primer o segundo aspecto, R^1 se selecciona de metilo y metoxi. En una realización más particular del primer o segundo aspecto, R^1 se selecciona de 2-metilo, 6-metilo, 2-metoxi y 6-metoxi. En una realización aún más particular del primer o segundo aspecto, R^1 es 2-metilo.

35 En una realización del primer o segundo aspecto, R^1 es $NR^{1a}R^{1b}$ y R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, y alquilo C_{1-4} o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros. En otra realización del primer o segundo aspecto, R^{1a} y R^{1b} son alquilo C_{1-4} , o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de nitrógeno al cual se adjuntan forman un anillo heterocíclico de 4 o 5 miembros. En una realización particular del primer o segundo aspecto, R^{1a} y R^{1b} son alquilo C_{1-4} , o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de nitrógeno al cual se adjuntan forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, o azetidínilo. En una realización más particular del primer o segundo aspecto, R^{1a} y R^{1b} son alquilo C_{1-4} . En una realización aún más particular del primer y segundo aspecto R^{1a} y R^{1b} se seleccionan de metilo y etilo, en una realización más particular R^{1a} y R^{1b} se seleccionan de metilo y etilo. En una realización más particular, R^{1a} and R^{1b} junto con un átomo de nitrógeno al que se adjuntan forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo o azetidínilo.

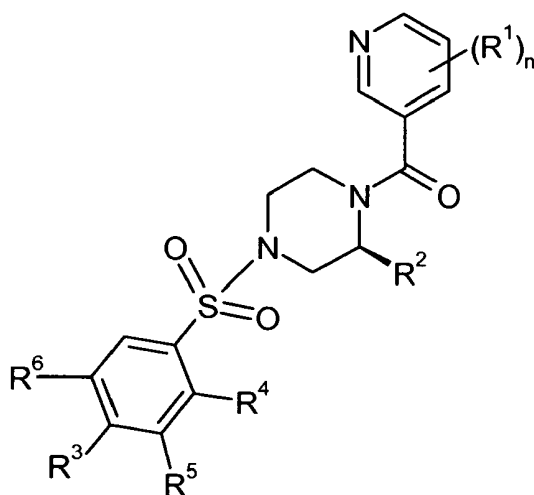
40 En una realización del primer y segundo aspecto, n es 0 o 1. En otra realización del primer o segundo aspecto n es 1. En otra realización del primer o segundo aspecto, n es 0.

45 En una realización del primer o segundo aspecto, R^2 es metilo. En otra realización del primer y segundo aspecto, R^2 es metilo y m es 1. En una realización particular del primer o segundo aspecto, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia).



(Ia).

En una realización más particular del primer o segundo aspecto, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib).

- 5 En una realización del primer o segundo aspecto, R^3 es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} . En una realización particular del primer y segundo aspecto, R^3 es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi. En una realización más particular del primer o segundo aspecto, R^3 es trifluorometilo.

En una realización del primer o segundo aspecto, R^4 es hidrógeno o metilo. En una realización particular del primer o segundo aspecto, R^4 es hidrógeno.

- 10 En una realización del primer o segundo aspecto, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C_{1-4} . En una realización particular del primer o segundo aspecto, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo. En una realización más particular del primer o segundo aspecto, R^5 y R^6 son hidrógeno.

- 15 En una realización del primer o segundo aspecto, R^1 es alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano o $NR^{1a}R^{1b}$, particularmente R^1 es alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , más particularmente R^1 es metilo o metoxi, más particularmente R^1 se selecciona de 2-metilo, 6-metilo, 2-metoxi y 6-metoxi, aún más particularmente R^1 es 2-metilo; n es 0 o 1, particularmente n es 1; R^2 es metilo, particularmente R^2 es metilo y m es 1, más particularmente 2-metilo en relación con el enlace carbonilo de piperazina (como en la fórmula (Ia)), aún más particularmente (2S)-2-metilo (como en la fórmula (Ib)); R^3 es haloalquilo C_{1-4} haloalcoxi C_{1-4} , particularmente R^3 es trifluorometilo, trifluorometoxi, o difluorometoxi, más particularmente R^3 es trifluorometilo; R^4 es hidrógeno o metilo, particularmente R^4 es hidrógeno; R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C_{1-4} , particularmente R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo, más particularmente R^5 y R^6 son hidrógeno.
- 20

En una realización del primer o segundo aspecto, R^1 es alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano o $NR^{1a}R^{1b}$; n es 0 o 1; cuando está presente, R^2 es metilo; R^3 es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} ; R^4 es hidrógeno o metilo; R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C_{1-4} .

5 En una realización del primer o segundo aspecto, R^1 es alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; n es 1; R^2 es metilo y m es 1; R^3 es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi; R^4 es hidrógeno; R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo.

En una realización del primer o segundo aspecto R^1 es metilo o metoxi; n es 1; R^2 es 2-metilo en relación con el enlace carbonilo de piperazina (como en la fórmula (Ia)) y m es 1; R^3 es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi; R^4 es hidrógeno; y R^5 y R^6 son hidrógeno.

10 En una realización del primer o segundo aspecto, R^1 se selecciona de 2-metilo, 6-metilo, 2-metoxi y 6-metoxi; n es 1; R^2 es (2S)-2-metilo (como en la fórmula (Ib)) y m es 1; R^3 es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi; R^4 es hidrógeno; R^5 y R^6 son hidrógeno.

15 En una realización del primer o segundo aspecto, R^1 es $NR^{1a}R^{1b}$ y R^{1a} y R^{1b} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de nitrógeno al que se adjuntan forman un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 átomos, particularmente R^{1a} y R^{1b} son independientemente alquilo C_{1-4} , o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de nitrógeno al que se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4 o 5 miembros, más particularmente R^{1a} y R^{1b} son alquilo C_{1-4} , o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de nitrógeno al que se enlazan forman un anillo morfolinilo, pirrolidina o azetidino, aún más particularmente R^{1a} y R^{1b} son alquilo C_{1-4} , aún más particularmente R^{1a} y R^{1b} se seleccionan de metilo y etilo; n es 0 o 1, particularmente n es 1; R^2 es metilo, particularmente R^2 es metilo y m es 1, más particularmente 2-metilo en relación con un enlace carbonilo de piperazina (como en la fórmula (Ia)), más particularmente (2S)-2-metilo (como en la fórmula (Ib)); R^3 es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} , particularmente R^3 es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi, más particularmente R^3 es trifluorometilo; R^4 es hidrógeno o metilo, particularmente R^4 es hidrógeno; R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C_{1-4} , particularmente R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo, más particularmente R^5 y R^6 son hidrógeno.

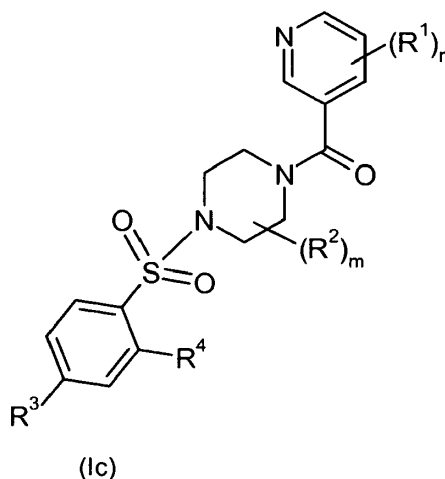
25 En una realización del primer o segundo aspecto, R^1 es $NR^{1a}R^{1b}$ y R^{1a} y R^{1b} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de nitrógeno al que se enlazan forman un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros; n es 0 o 1; cuando está presente, R^2 es metilo; R^3 es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} ; R^4 es hidrógeno o metilo; R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo C_{1-4} .

30 En una realización del primer o segundo aspecto, R^{1a} y R^{1b} son independientemente alquilo C_{1-4} , o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de nitrógeno al que se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4 o 5 miembros; n es 1; R^2 es metilo y m es 1; R^3 es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi; R^4 es hidrógeno o metilo; R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y trifluorometilo.

35 En una realización del primer o segundo aspecto, R^{1a} y R^{1b} son alquilo C_{1-4} , o R^{1a} y R^{1b} junto con el átomo de nitrógeno al que se enlazan forman un anillo morfolinilo, pirrolidina o azetidino, n es 1; R^2 es 2-metilo en relación con el enlace carbonilo de piperazina; R^3 es trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi; R^4 es hidrógeno; R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno.

En una realización del primer o segundo aspecto, el compuesto se selecciona de un compuesto de los Ejemplos 1 a 76 o una sal de este.

40 En un tercer aspecto, el compuesto es un compuesto de fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en terapia, donde



R¹ representa alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano o morfolinilo;

m y n representan independientemente un número entero de 0 a 1;

R² representa alquiloC₁₋₄;

R³ representa halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi;

5 R⁴ representa hidrógeno o metilo;

de forma tal que cuando R³ representa ciano, R⁴ representa un grupo diferente a hidrógeno.

En un cuarto aspecto, el compuesto es un compuesto de fórmula (Ic) o una sal de este, donde

R¹ representa alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, ciano o morfolinilo;

m y n representan independientemente un número entero entre 0 y 1;

10 R² representa alquiloC₁₋₄;

R³ representa halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi;

R⁴ representa hidrógeno o metilo;

de forma tal que cuando R³ representa ciano, R⁴ representa un grupo diferente a hidrógeno; con la salvedad de que el compuesto no es

15 1-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina;

1-(3-piridinilcarbonil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil] piperazina;

1-(3-piridinilcarbonil)-4-([4-(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil] piperazina;

1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-4-([4-(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil]piperazina;

1-[[6-(metiloxi)-3-piridinil]carbonil]-4-([4-(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil]piperazina;

20 4-([4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-1-piperazinil]sulfonil)benzonitrila;

1-[[2-(etiloxi)-3-piridinil]carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil] piperazina; y

1-[[2-(etiloxi)-3-piridinil]carbonil]-4-([4-(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil] piperazina.

En una realización del tercer o cuarto aspecto, n representa 0 o 1. En otra realización del tercer o cuarto aspecto, n representa 1. Cuando está presente, en una realización del tercer o cuarto aspecto R¹ representa alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄ o ciano. En otra realización del tercer o cuarto aspecto, R¹ representa alquiloC₁₋₄. En otra realización del tercer o cuarto aspecto, R¹ representa metilo, particularmente, 2-metilo o 6-metilo, aún más particularmente 2-metilo.

25 En una realización del tercer o cuarto aspecto, m representa 0 o 1. En otra realización del tercer o cuarto aspecto, m representa 1.

En una realización del tercer o cuarto aspecto, m representa 0 o 1. En otra realización del tercer o cuarto aspecto, m representa 1.

30 Cuando está presente, en una realización del tercer o cuarto aspecto, R² representa alquiloC₁₋₃. En otra realización del tercer o cuarto aspecto, R² representa metilo o etilo. En aún otra realización del tercer o cuarto aspecto, R² representa metilo.

En una realización del tercer o cuarto aspecto, R³ representa cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi. En una realización del tercer o cuarto aspecto, R³ representa trifluorometilo.

En otra realización del primer al cuarto aspecto, el compuesto es

35 (2S)-2-Metil-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina; o

(2S)-2-Metil-1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina, o una sal de este. Más particularmente el compuesto es (2S)-2-Metil-1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina, o una sal de este.

40 Algunos compuestos como se definen del primer al cuarto aspecto pueden en algunas circunstancias formar sales con adición de ácido de estos. Se apreciará que para el uso en medicina, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse como sales, en cuyo caso, las sales debería ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales preparadas de ácidos

farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, hidrobromico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares.

- 5 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos formados de ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilenosalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, benzenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

- 10 Se apreciará que algunos compuestos como se define del primer al cuarto aspecto, o sus sales, pueden existir como disolventes, como hidratos. Cuando existen disolventes, esta invención incluye dentro de su alcance disolventes estequiométricos y no-estoequiométricos.

Se apreciará que algunos compuestos como se definen del primer al cuarto aspecto, o sus sales, pueden existir en más de una forma polimérica. La invención se extiende a todas las formas ya sea en una forma polimórfica pura o cuando se mezclan con cualquier otro material, como otra forma polimórfica.

- 15 Algunos compuestos como se define del primer al cuarto aspecto, son capaces de existir en formas estereoisómeras (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisómeras y a mezclas de estos, incluso racematos. Las diferentes formas estereoisómeras pueden separarse entre sí, mediante los procedimientos ordinarios, o se puede obtener cualquier isómero mediante síntesis asimétrica o estereoespecífica. La invención también se extiende a cualquier forma tautomérica y mezclas de estas.

- 20 La invención objeto también incluye compuestos etiquetados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos como se definen del primer al cuarto aspecto, pero por el hecho de que uno o más átomos son remplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa más comúnmente encontrado por naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, como ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F .

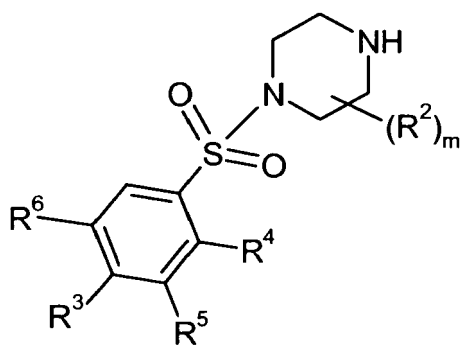
- 25 Los compuestos como se definen del primer al cuarto aspecto y sales de dichos compuestos que contienen los isótopos previamente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan isótopos radioactivos como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. Se prefieren, particularmente, los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su fácil preparación y detección. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones). El PET es útil para las imágenes cerebrales. Asimismo, la sustitución con isótopos más pesados como deuterio, es decir, ^2H , puede lograr algunas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media in vivo o menores requisitos de dosificación y por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos etiquetados isotópicamente de fórmula (I) y otros de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o Ejemplos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo etiquetado isotópicamente inmediatamente disponible por un reactivo no etiquetado isotópicamente. En una realización, los compuestos como se definen del primer al cuarto aspecto o las sales de estos no están isotópicamente etiquetados.

- 40 En la memoria descriptiva, las formulas generales se designan con números romanos (I), (II), (III), (IV), etc. Los subconjuntos de estas fórmulas generales se definen como (Ia), (Ib), (Ic), etc.... (IVa), (IVb), (IVc), etc.

Los compuestos, como se definen del primer al cuarto aspecto, pueden prepararse como se indica en los siguientes Esquemas y en los ejemplos. Los siguientes procesos forman otro aspecto de la presente invención.

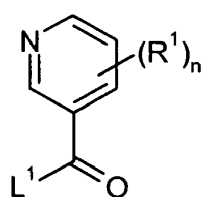
La presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto como se define del primer al cuarto aspecto, o una sal de este, cuyo proceso abarca:

- 45 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

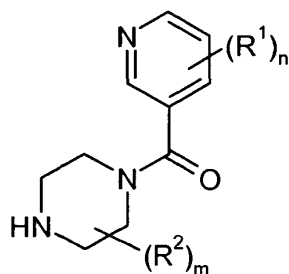
un derivado de este, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

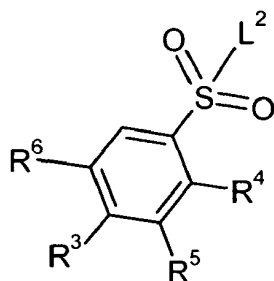
- 5 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m y n son como se define más arriba y L^1 representa un grupo saliente adecuado como un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro o bromo) o un grupo hidroxilo activado por reactivos de enlace de amida disponibles comercialmente (por ejemplo, HOBT, HBTU o HATU);

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

un compuesto de fórmula (V)



(V)

10

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m y n son como se define más arriba y L^2 representa un grupo saliente adecuado como un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro o bromo);

(c) interconversión a otros compuestos como se define del primer al cuarto aspecto.

El proceso (a) comprende típicamente una reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula

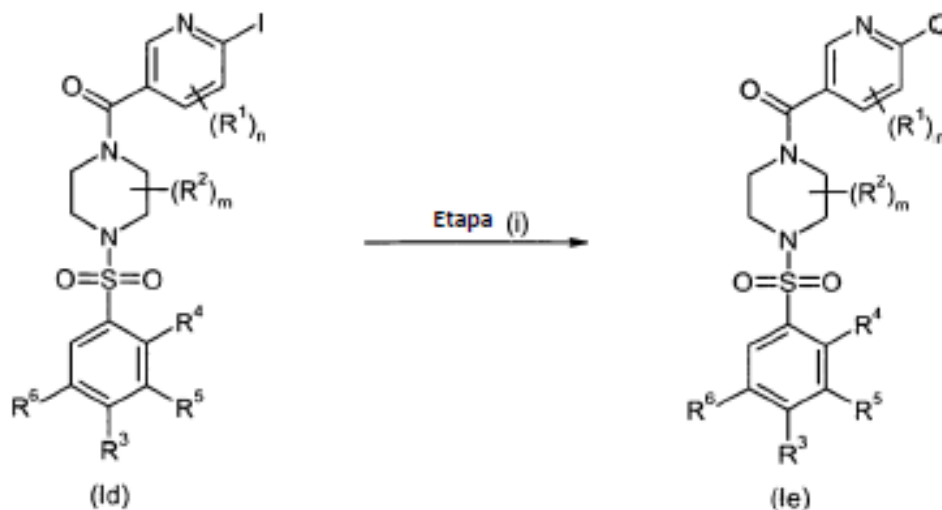
(III) en un disolvente adecuado como acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, di-isopropiletilamina o DIPEA) entre 0°C y temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente).

5 El proceso (b) comprende típicamente una reacción de un compuesto de fórmula (IV) y (V) en presencia de un disolvente adecuado (como diclorometano o acetonitrilo) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, di-isopropiletilamina o DIPEA) entre 0°C y temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente). En forma alternativa, el proceso (b) puede comprender típicamente una reacción de los intermedios en presencia de una base adecuada como un disolvente (por ejemplo, piridina).

10 El proceso (c) puede llevarse a cabo utilizando procedimientos de interconversión convencionales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleofílica o eletrofílica. Un ejemplo de interconversión puede ser la interconversión de un compuesto como se define del primer al cuarto aspecto donde R³ representa bromo en un compuesto como se define del primer al cuarto aspecto donde R³ representa ciano. Dicha interconversión puede realizarse tratando el compuesto de bromo con una sal de cianuro (por ejemplo, cianuro de cobre (I)) en un disolvente adecuado (como N,N-dimetilformamida) a temperaturas elevadas (como 200°C utilizando irradiación con microondas). En forma alternativa, la interconversión puede llevarse a cabo utilizando una sal de cianuro (por ejemplo, cianuro de zinc) en presencia de una fuente como un catalizador de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y un ligando (por ejemplo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) en un disolvente adecuado (como N,N-dimetilformamida) a temperaturas elevadas (como 120°C).

20 Este tipo de interconversión también puede realizarse en intermedios de compuestos como se define del primer al cuarto aspecto, por ejemplo, en compuestos de fórmula (VII). Otro ejemplo de interconversión parte de un compuesto de fórmula (VII) donde R⁴ representa bromo en un compuesto donde R⁴ representa metilo. Dicha interconversión puede realizarse tratando el compuesto de bromo con un ácido o éster metilborónico (por ejemplo, trimetilboroxino) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio tetraquitrifenilfosfino (0)) en un disolvente adecuado (como 1,4-dioxano) a temperaturas elevadas (como 100°C).

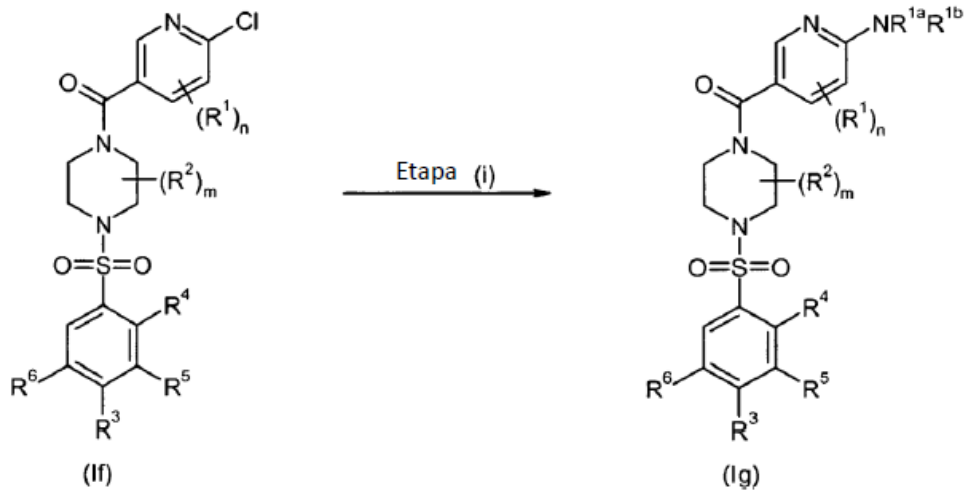
Un ejemplo diferente de una interconversión en otros compuestos como se define del primer al cuarto aspecto aparece en el siguiente Esquema:



donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y m son como se define más arriba, n es 0 o 1, y Q es alquiloC₁₋₄ o cicloalquiloC₃₋₆.

30 La etapa (i) comprende típicamente la reacción de un compuesto de fórmula (Id) con un haluro de alquiloC₁₋₄zinc en presencia de un catalizador como PdCl₂(dppf) en un disolvente adecuado como 1,4-dioxano a una temperatura elevada (como 100°C). En forma alternativa, el paso (i) puede comprender la reacción de un compuesto de fórmula (Id) con un ácido alquiloC₁₋₄borónico o un ácido cicloalquiloC₃₋₆borónico en presencia de un catalizador como acetato de paladio (II), un ligando como triciclohexilfosfina y una base como fosfato de potasio en un disolvente como una mezcla de tolueno y agua a una temperatura elevada.

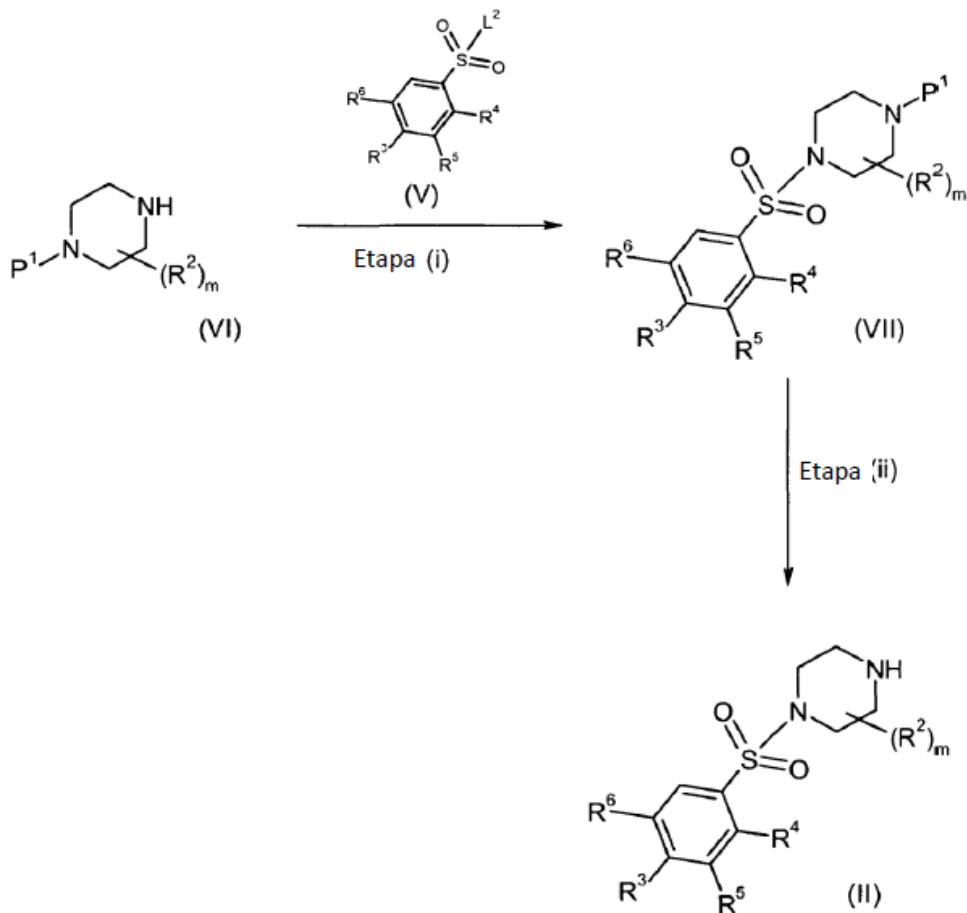
Otro ejemplo de una interconversión en otros compuestos como se define del primer al cuarto aspecto aparece en el siguiente Esquema:



donde R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y m son como se define más arriba, y n es 0 o 1.

La etapa (i) comprende típicamente la reacción de un compuesto de fórmula (If) con una amina $HNR^{1a}R^{1b}$ en un disolvente adecuado como isopropanol en la microonda a una temperatura que oscila entre 100-180°C para el tiempo necesario para alcanzar una buena conversión en (Ig), como por ejemplo, 1hs a 48hs.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de conformidad con el siguiente Esquema:

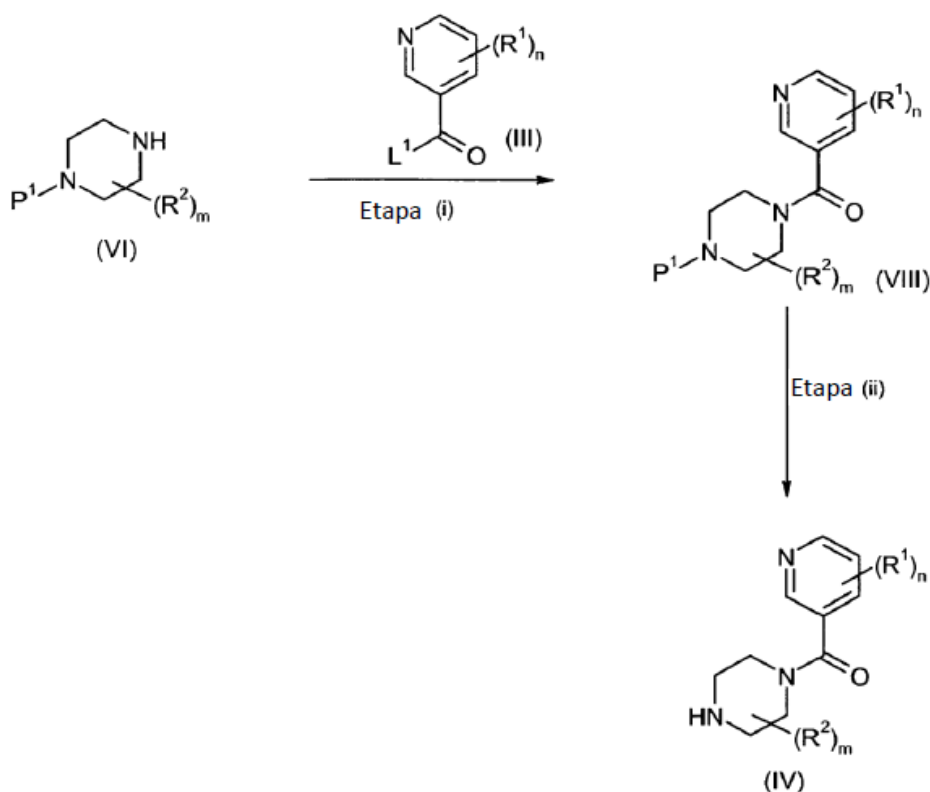


donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m y L^2 se definen más arriba y P^1 representa un grupo protector adecuado como t-butoxicarbonilo. En forma alternativa, si P^1 es H entonces no se necesita el paso (ii).

La etapa (i) comprende típicamente la reacción de un compuesto de fórmula (V) y (VI) en un disolvente adecuado como DCM o MeCN en presencia de una base, (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o DIPEA) entre 0°C y temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente). En forma alternativa, la etapa (i) puede llevarse a cabo típicamente utilizando una base adecuada como un disolvente, por ejemplo, piridina, o el paso (i) puede llevarse a cabo en una mezcla de disolvente de THF y agua, utilizando una base adecuada como hidróxido de sodio.

La etapa (ii) comprende típicamente una reacción de desprotección. Por ejemplo, cuando P^1 representa t-butoxicarbonilo, la etapa (ii) comprenderá típicamente un tratamiento con ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente (como 1,4-dioxano, diclorometano o una mezcla de metanol y 1,4-dioxano).

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse de conformidad con el siguiente Esquema:



donde R^2 , m , R^1 , n y P^1 son como se define más arriba.

La etapa (i) comprende típicamente la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente adecuado (como MeCN, THF, DMF o DCM) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, di-isopropiletilamina o DIPEA) entre 0°C y temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura ambiente).

La etapa (ii) comprende típicamente una reacción de desprotección que puede llevarse a cabo de forma análoga con la etapa (ii) anterior.

Los compuestos de fórmula (III), (V) y (VI) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante los procedimientos conocidos.

Los compuestos que pueden bloquear los canales de calcio $\text{Ca}_v2.2$ pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis del dolor, incluso dolor agudo, dolor crónico, dolor articular crónico, dolor músculo-esquelético, dolor neurofático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor asociado con el cáncer, dolor asociado con la migraña, cefalea por tensión, cefaleas en racimos, dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, dolor dorsolumbar, y dolor de cuello, dolor asociado con torceduras y esguinces, dolor simpático mantenido; miositis, dolor asociado con la fiebre u otra infección viral como resfrío común, dolor asociado con la fiebre reumática, dolor asociado con la isquemia miocárdica, dolor post-operatorio, quimioterapia por cáncer, dolor de cabeza, dolor de muela y dismenorrea.

Los trastornos "por dolor articular crónico" incluyen artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis reumatoidea, artritis

gotosa y artritis juvenil.

“El dolor asociado con trastornos funcionales del intestino” incluye dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco y síndrome del colon irritable.

5 Los síndromes de “dolor neuropático” incluyen: neuropatía diabética, ciática, dolor dorsolumbar no específico, neuralgia del trigémino, esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia posterpética, neuralgia trigeminal, y dolor que resulta del trauma físico, amputación, dolor del miembro fantasma, cirugía de columna, cáncer, trastornos inflamatorios crónicos o por toxinas. Asimismo, los trastornos por dolor neuropático incluyen dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas como “pinchazos” (parestias y diastias), mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa tras la estimulación inocua (alodinia dinámica, 10 estática, térmica o fría), mayor sensibilidad a los estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica) sensación permanente de dolor después de la eliminación de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia de o déficit en las vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

15 Otros trastornos que podrían tratarse potencialmente mediante los compuestos como se definen del primer al cuarto aspecto incluyen enfermedades neurodegenerativas y neurodegeneración, neurodegeneración posterior al trauma, tinnitus, dependencia en un agente inductor de la dependencia como opioides (por ejemplo, morfina), depresivos del SNC (por ejemplo, etanol), psicoestimulantes (como cocaína) y nicotina.

20 Las enfermedades neurodegenerativas incluyen demencia, demencia degenerativa en particular (que incluye demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ALS, enfermedad de la neurona motora); demencia vascular (que incluye demencia por infarto múltiple); así como también la demencia asociada con las lesiones que ocupan el espacio intracraneal; trauma; infecciones y trastornos relacionados (que incluyen infección de HIV, meningitis y herpes); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia vitamínica; y deterioro cognitivo leve asociado con la edad, particularmente deterioro de la memoria asociado con la edad.

25 Los compuestos definidos del primer al cuarto aspecto pueden ser útiles para la neuroprotección y en el tratamiento o profilaxis de neurodegeneración después de un trauma como un ACV, un paro cardíaco, un bypass pulmonar, una lesión cerebral traumática, una lesión en la médula ósea, o similar.

Otro trastorno, que podría tratarse con compuestos definidos del primer al cuarto aspecto es la espasticidad o hipertonicidad muscular.

30 Por lo tanto, en una realización del primer y tercer aspecto, la terapia está relacionada con el tratamiento o profilaxis de cualquier trastorno aquí descrito, en particular, el dolor. En una realización particular, la terapia es un tratamiento de cualquier trastorno aquí descrito, en particular el dolor.

35 De conformidad con otro aspecto, se proporciona un uso de compuestos como se define del primer al cuarto aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la fabricación de un fármaco para el tratamiento o profilaxis de cualquier de los trastornos aquí descritos, en particular, el dolor. Más particularmente, se proporciona un uso de un compuesto como se define del primer al cuarto aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un fármaco para el tratamiento de cualquier de los trastornos aquí descritos.

En el contexto de la presente invención, el término “tratamiento” se refiere a un tratamiento sintomático y el término “profilaxis” se utiliza para significar la prevención de síntomas en un paciente con dolor o la prevención de la 40 recurrencia de los síntomas en un paciente con dolor y no se limita a una prevención completa del dolor.

45 Para utilizar un compuesto como se define del primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el tratamiento o profilaxis de seres humanos y otros mamíferos, se formula normalmente de conformidad con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define del primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, adaptado para su uso en la medicina humana o veterinaria.

50 Para utilizar compuestos como se definen del primer al cuarto aspecto en terapia, se formularán normalmente en una composición farmacéutica de conformidad con la práctica farmacéutica estándar. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se define del primer al cuarto aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 Cuando se utiliza en el tratamiento o profilaxis del dolor, el compuesto, como se define del primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede utilizarse en combinación con otros fármacos indicados como útiles en el tratamiento o profilaxis del dolor de origen neuropático que incluye neuralgias, neuritis y dolor de espalda, y dolor inflamatorio, que incluye osteoartritis, artritis reumatoidea, dolor inflamatorio agudo, dolor de espalda y migraña. Dichos agentes terapéuticos incluyen para el Compuesto inhibidores COX-2 (ciclooxigenasa-2), como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, COX-189 o inhibidores de 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-

metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina (WO99/012930); inhibidores de 5-lipoxigenasa; NSAID (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) como diclofenac, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; bisfosfonatos, antagonistas del receptor de leucotrieno; DMARDs (fármacos antireumáticos modificadores de enfermedades) como metotrexato; agonistas del receptor adenosina A1; bloqueadores del canal de sodio, como lamotrigina; NMDA moduladores del receptor (N-metil-D-aspartato), como antagonistas del receptor glicina o memantina; ligandos para la subunidad $\alpha_2\delta$ -de los canales de calcio activados por voltaje, como gabapentina, pregabalina y solzira; antidepresivos tricíclicos como amitriptilina; fármacos antiepilépticos neurona estabilizadores; inhibidores de colinoesterasa como galantamina; inhibidores de la absorción mono-aminérgica como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; antagonistas de 5HT₁ como triptanos, para el Compuesto sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán, almotriptán o rizatriptán; moduladores del receptor nicotínico (nACh); moduladores del receptor de glutamato, para el Compuesto moduladores del subtipo NR2B; ligandos del receptor de EP₄; ligandos del receptor EP₂; ligandos del receptor EP₃; antagonistas del EP₄ y agonistas del EP₂; antagonistas del EP₄; antagonistas del EP₂ y antagonistas del EP₃; ligandos del receptor cannabinoide; ligandos del receptor de bradiquinina; receptor vanilloide o ligandos de receptores del potencial transiente (TRP); y ligandos del receptor purinérgico, que incluyen antagonistas P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ o P2X_{4/7}; abridores del canal KCNQ/Kv7 como retigabina; inhibidores adicionales COX-2 se divulgan en las Patentes de los Estados Unidos nos. 5,474,995, US5,633,272; US5,466,823, US6,310,099 y US6,291,523; y

en WO96/25405, WO97/38986, WO98/03484, WO97/14691, WO99/12930, WO00/26216, WO00/52008, WO00/38311, WO01/58881 y WO02/18374.

20 Cuando se utiliza en el tratamiento o profilaxis del a enfermedad de Alzheimer, el compuesto como se define del primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede utilizarse en combinación con otros fármacos indicados como útiles como tratamientos sintomáticos o modificadores de la enfermedad de Alzheimer.

Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos pueden ser los agentes conocidos por modificar la transmisión colinérgica como antagonistas 5-HT_{1A}, (por ejemplo, lecozotán), antagonistas 5-HT₆, antagonistas muscarínicos M1, antagonistas muscarínicos M2, inhibidores acetilcolinoesterasa (por ejemplo, tetrahidroaminoacridina, donepezilo o rivastigmina), o moduladores alostéricos, agonistas de receptores nicotínicos o moduladores alostéricos, agentes sintomáticos como los antagonistas del receptor 5-HT₆ por ejemplo, SB742457, antagonistas del receptor H3 por ejemplo, GSK189254 y GSK239512, agonista del receptor 5-HT₄, agonistas PPAR también, agonistas o moduladores del receptor NMDA, también agentes modificadores de enfermedades como inhibidores de β o γ -secretasas (por ejemplo, R-flurbiprofeno), también moduladores AMPA positivos e inhibidores de la reabsorción del transportador de glicina.

Cuando un compuesto como se define del primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de este se utiliza en combinación con otro agente terapéutico, los compuestos pueden administrarse en forma consecutiva o simultánea mediante cualquier vía conveniente.

35 La invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto como se define del primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de este junto con otro agente o agentes terapéuticos.

Una composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse mediante una mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, suele adaptarse para la administración oral, parenteral o rectal y como tal, puede tener la forma de cápsulas, comprimidos, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o susceptibles de infusión o supositorios. Se prefieren las composiciones administradas por vía oral.

Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden tener la forma de unidad, y pueden contener excipientes convencionales como agentes vinculantes, lubricantes, desintegrantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos pueden estar revestidos de conformidad con los procedimientos conocidos en la práctica farmacéutica convencional.

Las preparaciones líquidas orales pueden tener la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden tener la forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado previo a su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservantes y si se desea, sabores o colorantes convencionales.

Para la administración parenteral, las formas de dosificación por unidad del fluido se preparan utilizando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un vehículo estéril. El compuesto, de acuerdo con el vehículo y la concentración utilizada, puede estar suspendido o puede disolverse en el vehículo. Al preparar soluciones, el compuesto puede disolverse para su inyección y filtración esterilizada antes de incorporarlo en un vial o ampolla y sellarse. En forma ventajosa, los adyuvantes como una anestesia local, conservantes y agentes tampón se disuelven en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después de incorporarse al vial y el agua puede eliminarse por vacío. Las suspensiones parenterales se preparan

básicamente de la misma manera, excepto por el hecho de que el compuesto se suspende en el vehículo en vez de disolverse y la esterilización no puede lograrse mediante filtración. El compuesto puede esterilizarse mediante exposición al óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. En forma ventajosa, un tensioactivo o un agente humectante se incluye en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

- 5 La composición puede contener entre 0,1% y 99% en peso, preferentemente entre 10% y 60% en peso de material activo, dependiendo del procedimiento de administración. La dosis del compuesto como se define del primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de este utilizado en el tratamiento o profilaxis de los trastornos arriba mencionados variará en forma usual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como pauta general, las dosis por unidad adecuadas pueden oscilar entre 0,05 y 1000mg, más adecuadamente de 1,0 a 200mg y dichas dosis por unidad pueden administrarse más de una vez por día, por ejemplo, dos o tres veces por día. Dicha terapia puede extenderse por varias semanas, meses, años o aún durante toda la vida.

- 10 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende entre 0,05 y 1000mg de un compuesto como se define del primer al cuarto aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de este y entre 0 y 3g, más preferentemente entre 0 y 2g de al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Abreviaciones:

| | | |
|----|--------|---|
| | Ar: | argón |
| | aq.: | acuoso |
| | dba: | dibencilidenacetona |
| 20 | DCM: | diclorometano |
| | DIPEA: | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina |
| | DMF: | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| | DMSO: | dimetilsulfóxido |
| | DPPF: | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno |
| 25 | EDC: | Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida |
| | EtOAc: | Acetato de etilo |
| | HATU: | hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazo)-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio |
| | HBTU: | O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato |
| | HOBT: | hidroxibenzotriazol |
| 30 | iHex: | isohexano |
| | LCMS: | cromatografía líquida – espectrometría de masas |
| | MS: | Espectrometría de masas |
| | MeCN: | acetoniitrilo |
| | MDAP: | Cromatografía líquida preparatoria automática dirigida a masas |
| 35 | MeOH: | metanol |
| | rt: | temperatura ambiente |
| | sat.: | saturado |
| | SCX: | Cromatografía de intercambio catiónico fuerte |
| | SPE: | Extracción de fase sólida |
| 40 | SP4: | Biotage – sistema de purificación automático SP4® |
| | THF: | tetrahidrofurano |
| | TFA: | Ácido trifluoroacético |

| | |
|---|--|
| Pd ₂ (dba) ₃ : | tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) |
| Pd(PPh ₃) ₄ : | tetrakis(trifenilfosfina)paladio |
| h: | hora(s) |
| min: | minuto(s) |
| 5 Boc: | t-butoxicarbonilo |
| PdCl ₂ (dppf) ₃ : | (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) |
| API-ES: | Ionización por electrovaporación a presión atmosférica |

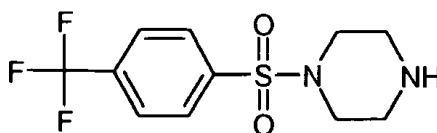
Ejemplos

10 La preparación de un número de compuestos de apoyo como se define del primer al cuarto aspecto se describe a continuación.

En los procedimientos que aparecen a continuación, después de cada material de inicio, se proporciona, generalmente, una referencia a un intermedio. Se hace esta mención simplemente como ayuda a los químicos entendidos en la técnica. El material de inicio no necesariamente debe haberse preparado del lote mencionado.

Descripción 1

15 **1-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina**



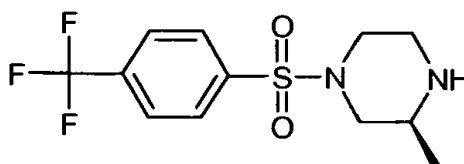
20 A una solución de 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,00 g, 26,8 mmol) en DCM (200 ml) se agregó DIPEA (9,85 ml, 56,4 mmol) y posteriormente cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonyl (7,22 g, 29,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se redujo a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título.
m/z (API-ES) 295 [M+H]⁺

A una solución de 4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 1,4-dioxano (100 ml) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (50 ml, 200 mmol) y 3 gotas de agua destilada. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se redujo a sequedad al vacío.

25 El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con NaOH 2M (50ml), dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, los elementos insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se redujo a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,60 g) como un sólido amarillo claro.
m/z (API-ES) 295 [M+H]⁺
30 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,89 - 2,98 (m, 4 H), 2,99 - 3,09 (m, 4 H), 3,71 (s, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 2 H), 7,85 - 7,92 (m, 2 H).

Descripción 2

(3S)-3-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



35 A una solución de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,00 g, 25,0 mmol, proveedor Small Molecules Inc.) en DCM (200 ml) se agregó DIPEA (11,4 ml, 65,5 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonyl (5,68 g, 23,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se agregó DCM (200 ml) a la mezcla de reacción que se transfirió a un embudo separador. La solución se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml, dos veces) y posteriormente con agua destilada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio que se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio para proporcionar 8,90 g de un sólido blanco. El sólido se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml) y se agregaron HCl 4M en 1,4-dioxano (10 ml) y algunas gotas de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Posteriormente se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (20 ml) adicional y la reacción se agitó durante la noche. Se

evaporó la mezcla de reacción a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en MeOH y se cargó en una columna SCX (Biotage). La columna se lavó con MeOH (2 volúmenes de columna) y el producto se eluyó con amoníaco 1 M en MeOH. La LCMS indicó la presencia de una gran cantidad del producto deseado en el lavado MeOH, por lo que se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se extrajo con HCl 2M ac. (50 ml). La capa acuosa se basificó con solución acuosa de NaOH 2M hasta que el pH permaneció por encima de 7 y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se evaporó la capa orgánica a sequedad en un evaporador rotatorio para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,34 g).

m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1,36 (d, J= 6,6 Hz, 3 H), 2,62 - 2,73 (m, 1 H), 2,85 - 2,97 (m, 1 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,45 - 3,54 (m, 2 H), 3,80 - 3,95 (m, 2 H), 7,95 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 8,05 (d, J=8,3 Hz, 2 H).

Síntesis alternativa de (3S)-3-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina: Descripción 2a

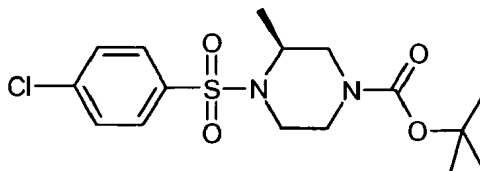
Se disolvió (2S)-2-metilpiperazina (15 g, 150 mmol) en tetrahidrofuran (300 mL) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se agregó hidróxido de sodio (150 mL, 449 mmol) y se agregó por goteo cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonyl (40 g, 164 mmol) (que se disolvió en 200ml THF) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se agregó cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonyl adicional (0,06eq, 2,2g) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM (500ml) y agua (500ml) y se agitó durante 5 min. Las fases se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (1000ml) y las fases orgánicas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se recogió con HCl 1 M (500ml) y se lavó con DCM para extraer las impurezas. La fase acuosa se basificó hasta un pH de=9 con NaOH 3M, se extrajo con DCM (3x 500ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (30 g).

m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,06 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,94 (t, J = 10,4 Hz, 1H), (td, J = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 2,88-3,07 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Descripción 3

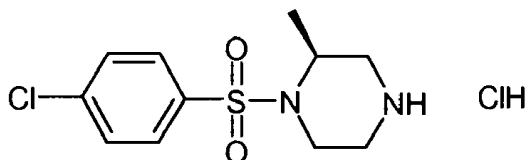
(3S)-4-[(4-clorofenil)sulfonyl]-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de (3S)-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10,0 g, 49,9 mmol, proveedor Aldrich) en piridina (30 ml) se agregó en porciones 4-clorobenceno-cloruro de sulfonyl (12,7 g, 59,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 2 horas. La reacción se evaporó y se repartió entre HCl 2N ac. (70ml) y DCM (80ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2x 80ml) y las capas DCM combinadas se pasaron a través de un filtro hidrófobo y se evaporó. El producto se secó al vacío a 40°C durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado (24,14 g). ¹H-NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1,03 (3H, dd, J= 6,8, 0,4 Hz), 1,43 (9H, s), 3,05 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,80 (1H, m), 4,10 (2H, m), 7,48 (2H, m), 7,74 (2H, m).

Descripción 4

Hidrocloruro de (2S)-1-[(4-Clorofenil)sulfonyl]-2-metilpiperazina



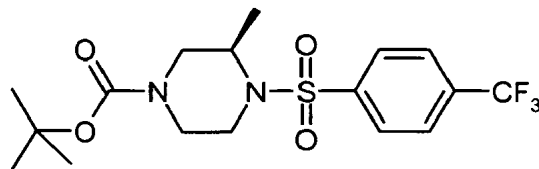
Se suspendió (3S)-4-[(4-clorofenil)sulfonyl]-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 3) (peso bruto 24,14 g, teórico 49,9 mmol) en HCl 4M en 1,4-dioxano (80mL, exceso) y se agitó vigorosamente durante 3 horas. La muestra se evaporó, se suspendió en éter dietílico (100mL) y se filtró a través de un filtro de fondo poroso. El sólido que se recogió se secó al vacío a 40°C durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (15,45 g). m/z (API-ES) 275 [M+H]⁺

¹H NMR (MeOH-*d*₄) δ 1,21 (3H, d, J=7,0 Hz), 2,91-3,45 (5H, br m), 3,89 (1H, m), 4,38 (1H, m), 7,64 (2H, m), 7,88

(2H, m).

Descripción 5

(3R)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

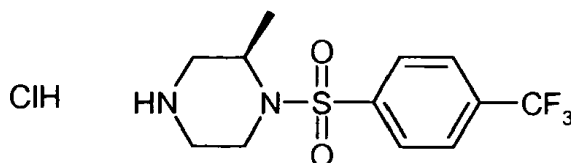


- 5 A una solución de (3R)-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,5 g, 7,49 mmol, proveedor Aldrich) en DCM (30 ml) se agregó DIPEA (1,962 ml, 11,23 mmol) y posteriormente se agregó en porciones de 4-(trifluorometil)bencenosulfonylo (2,2 g, 8,99 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de Ar durante 2 horas y se agregó una solución 1 M de HCl (75 ml) y DCM (75 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (75 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de salmuera saturada (100 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (3,39 g).
10 m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,03 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 2,65 - 3,22 (m, 3 H), 3,54 - 4,27 (m, 4 H), 7,78 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 7,93 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H).

15 Descripción 6

Hidrocloruro de (2R)-2-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina

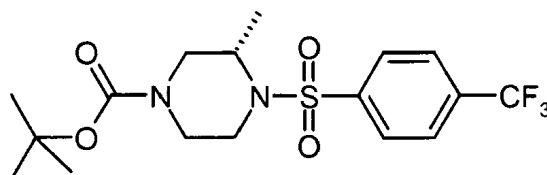


- A una solución de (3R)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 5) (3,39 g, 8,30 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agregó HCl (4M en 1,4-dioxano) (10,37 ml, 41,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de Ar durante 16 horas. Se agregaron 5mL adicionales de HCl 4M en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se trituró con éter dietílico y el sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (2,507 g) como un polvo blanco.
20 m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

- ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δppm 1,16 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 2,72 - 2,86 (m, 1 H), 2,96 (dd, *J*=13,0, 4,28 Hz, 1 H), 3,08 - 3,24 (m, 2 H), 3,26 - 3,34 (m, 1H), 3,70 - 3,84 (m, 1H), 4,16 - 4,32 (m, 1H), 8,03 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 8,09 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 9,16 (br. s. 2H).

Descripción 7

(3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

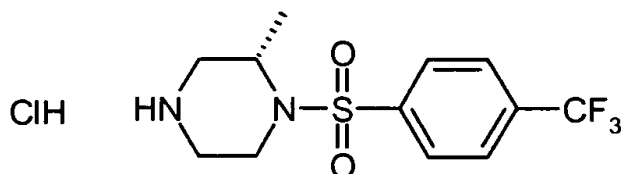


- A una solución de (3S)-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,05 g, 10,24 mmol) en DCM (50 ml) se agregó DIPEA (2,68 ml, 15,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agregó cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonylo (3,00 g, 12,28 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de argón durante 16 horas y se agregó agua (50 ml) y DCM (30 ml). Las capas se separaron utilizando un filtro hidrófobo y las capas orgánicas se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (4,4 g) como un sólido blanco.
35 m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,03 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 2,59 - 3,33 (m, 3 H) 3,43 - 4,35 (m, 4 H) 7,77 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,93 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H).

Descripción 8

Hidrocloruro de (2S)-2-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina



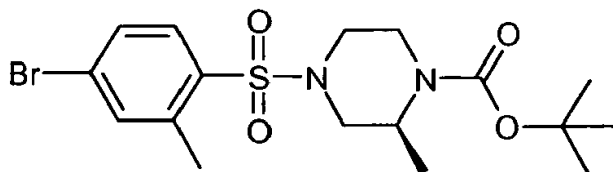
A una solución de (3S)-3-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 7) (4,4 g, 10,77 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agregó HCl (4M en 1,4-dioxano) (5,39 ml, 21,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una porción adicional de HCl (4M en 1,4-dioxano) (16,16 ml, 64,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas adicionales. Los extractos volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,8 g) como un sólido blanco.

m/z (API-ES) 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOH-*d*4) δ ppm 1,20 (d, $J=7,1$ Hz, 3 H) 2,95 - 3,25 (m, 3 H) 3,36 - 3,45 (m, 1 H) 3,56 - 3,77 (m, 1 H) 3,87 - 4,00 (m, 1 H) 4,34 - 4,51 (m, 1 H) 7,94 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 8,08 (d, $J=8,2$ Hz, 2 H)

15 Descripción 9

(2S)-4-[[4-bromo-2-metilfenil]sulfonil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-Dimetiletilo



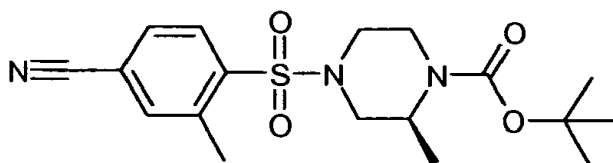
A una solución de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,00 g, 9,99 mmol) y DIPEA (2,62 ml, 14,98 mmol) en DCM seco (25 ml) a 0 °C bajo Ar se agregó 4-bromo-2-metilbencenocloruro de sulfonilo (2,96 g, 10,98 mmol), la solución amarilla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó NH_4Cl semisaturado ac. (40 ml) y los elementos acuosos de extrajeron con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un filtro hidrófobo, se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo (5,01 g). La cromatografía ultrarrápida (sílice; ultrarrápida 40M; gradiente lineal (6-50%) EtOAc en isohexano) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (3,52 g).

m/z (API-ES) 333 y 335, 1:1, $[\text{M}+\text{H}-100]^+$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,19 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 2,59 (td, $J=12,0$, 3,4 Hz, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,78 (dd, $J=12,0$, 3,8 Hz, 1 H), 3,11 (td, $J=12,0$, 3,2 Hz, 1 H), 3,44 (dt, $J=12,0$, 2,0 Hz, 1 H), 3,59 - 3,65 (m, 1 H), 3,93 (d, $J=12,0$ Hz, 1 H), 4,33 (br. s., 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H).

Descripción 10

30 (2S)-4-[[4-ciano-2-metilfenil]sulfonil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-Dimetiletilo



Se insufló Ar a través de una solución de (2S)-4-[[4-bromo-2-metilfenil]sulfonil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 9) (3,51 g, 8,10 mmol) en DMF seco (40 ml) durante 0,5 horas, posteriormente se agregaron $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,523 g, 4,45 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,223 g, 0,243 mmol) y DPPF (0,269 g, 0,486 mmol) y la solución marrón resultante se agitó a 120 °C bajo Ar durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml), posteriormente las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un filtro hidrófobo. La concentración proporcionó un residuo marrón (4,31 g). La cromatografía ultrarrápida

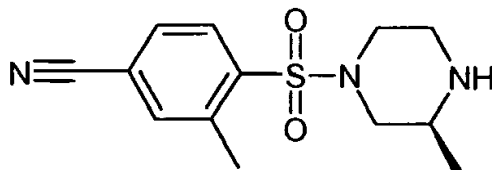
(sílice; gradiente lineal (6-50 %) EtOAc en isohexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (2,88 g).

m/z (API-ES) 280 [M+H]⁺

5 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,20 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 2,65 (td, *J*=12,0, 3,4 Hz, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,86 (dd, *J*=12,0, 4,2 Hz, 1 H), 3,13 (td, *J*=12,0, 2,8 Hz, 1 H), 3,49 (dt, *J*=12,0, 1,8 Hz, 1 H), 3,63 - 3,69 (m, 1 H), 3,95 (d, *J*=12,0 Hz, 1 H), 4,35 (br. s., 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 2 H), 7,96 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H).

Descripción 11

3-Metil-4-[[**(3S)**-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl]benzonitrilo



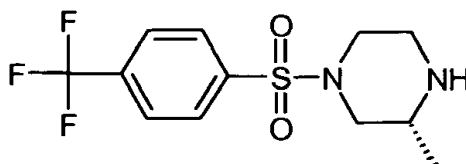
10 Una solución de (2S)-4-[(4-ciano-2-metilfenil)sulfonyl]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 10) (2,88 g, 7,59 mmol) y TFA (10 ml, 130 mmol) en DCM seco (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró al vacío y se hizo azeotrópica con tolueno (25 ml) para proporcionar un aceite marrón. Esto se repartió entre DCM (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un filtro hidrófobo y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,29 g).

15 m/z (API-ES) 280 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,06 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 2,33 (dd, *J*=11,6, 10,2 Hz, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,69 - 2,75 (td, *J*=11,5, 3,1 Hz, 1 H), 2,82 - 2,92 (m, 2 H), 3,03 (dt, *J*=12,1, 2,6 Hz, 1 H), 3,54 - 3,65 (m, 2 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,99 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H).

20 Descripción 12

(3R)-3-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



A una solución de (2R)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,95 g, 14,73 mmol) en DCM (120 ml) se agregó DIPEA (5,40 ml, 30,9 mmol) y posteriormente cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonyl (3,96 g, 16,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó 2,5 horas a temperatura ambiente, posteriormente se lavó con agua (250 ml), se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El producto obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (60 ml) y se trató con HCl 4M ac. en 1,4-dioxano (18,41 ml, 73,6 mmol) durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con solución de NaOH 2N ac. (200 ml), se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El producto se disolvió en EtOAc (100 ml) y se extrajo con HCl 2M ac. (2x200 ml). Se agregó una solución de NaOH 2M ac. a la capa acuosa hasta lograr un pH básico y el producto se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,76 g).

25

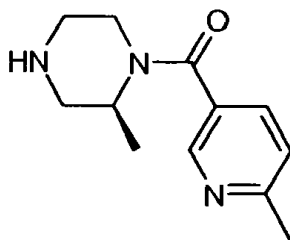
30

m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

35 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,05 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,93 (t, *J*=10,6 Hz, 1 H), 2,31 (td, *J*=11,2, 3,4 Hz, 1 H), 2,86 - 3,08 (m, 3 H), 3,59 - 3,73 (m, 2 H), 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,89 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H).

Descripción 13

(2S)-2-Metil-1-[[6-metil-3-piridinil]carbonil]piperazina

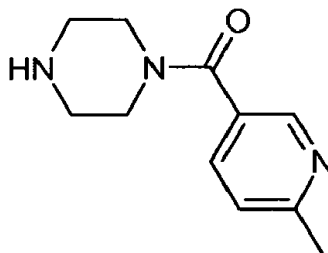


A una solución de (3S)-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1g, 4,99 mmol) en DMF (5 ml) se agregó ácido 6-metil-3-piridinacarboxílico (0,685 g, 0,340 mmol), HOBT, H₂O (0,765 g, 4,99 mmol) y HBTU (1,894 g, 4,99 mmol). Finalmente se agregó DIPEA (2,62 ml, 14,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente se eliminó mediante evaporación, EtOAc se agregó al residuo, la solución se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución de cloruro de sodio. Se evaporó la capa orgánica a sequedad, se disolvió en dioxano (100 ml) y se agitó con HCl 4M en dioxano (15 ml) y agua (0,25 ml) durante la noche. La solución se evaporó a sequedad y se purificó utilizando una columna de intercambio iónico (SCX, Biotage) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (1,04 g)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (dd, J=6,8, 1,8 Hz, 3 H), 2,02 - 3,35 (m, 7 H), 2,60 (s, 3 H), 7,22 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8,0, 2,3 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=1,8 Hz, 1 H).

Descripción 14

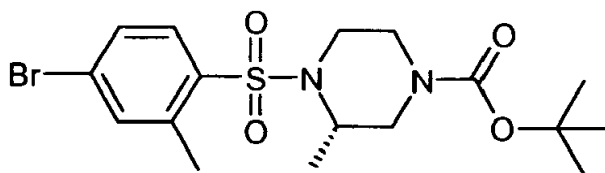
1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina



Este compuesto se preparó de manera similar al compuesto de Descripción 13. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,60 (s, 3H), 2,8-3,1 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Descripción 15

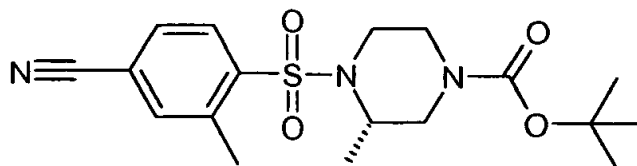
(3S)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonyl]-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de (3S)-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,00 g, 9,99 mmol) y DIPEA (2,62 ml, 15,0 mmol) en DCM seco (25 ml) a 0 °C bajo Ar se agregó 4-bromo-2-metilbenceno-cloruro de sulfonylo (2,96 g, 11,0 mmol) y la solución amarilla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se agregó Semi-NH₄Cl saturado (25 ml), posteriormente se extrajeron los elementos acuosos con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un filtro hidrófobo, se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo claro (4,99 g). La cromatografía ultrarrápida (sílice; ultrarrápida 40M; gradiente lineal (6-50%) EtOAc en isohexano) proporcionó el compuesto del título como un aceite transparente viscoso (4,46 g).

m/z (API-ES) 333 y 335 [M+H-100]⁺

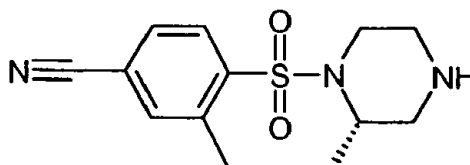
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,45 (s, 9 H), 2,56 (s, 3 H), 2,69 - 2,91 (m, 1 H), 2,93 - 3,12 (m, 1 H), 3,20 (td, J = 12,8 y 3,3 Hz, 1 H), 3,37 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 3,78 - 4,06 (m, 3 H), 7,47 (s, 2 H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

Descripción 16**(3S)-4-[(4-ciano-2-metilfenil)sulfonyl]-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

5 Se insufló Ar a través de una solución de (3S)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonyl]-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 15) (4,32 g, 9,98 mmol) en DMF seco (40 ml) durante 30 min, posteriormente $Zn(CN)_2$ (0,645 g, 5,49 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,274 g, 0,299 mmol) y DPPF (0,332 g, 0,599 mmol) se agregaron y la solución marrón resultante se agitó a 120 °C bajo Ar durante 40 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (50 ml) y salmuera semisaturada (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 50 ml), posteriormente las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un filtro hidrófobo. La concentración al vacío proporcionó un residuo marrón (5,75 g). La cromatografía ultrarrápida (sílice; ultrarrápida 40M; gradiente lineal (6-50 %) EtOAc en isohexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (3,71 g).

m/z (API-ES) 280 $[M+H]^+$

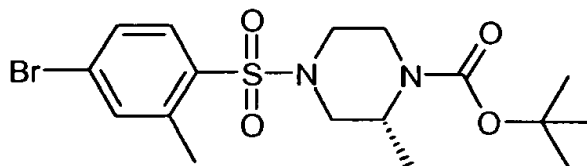
15 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 2,62 (s, 3 H), 2,70 - 2,90 (m, 1 H), 2,94 - 3,14 (m, 1 H), 3,23 (td, $J = 12,8$ y 3,2 Hz, 1 H), 3,41 (d, $J = 12,8$ Hz, 1 H), 3,80 - 4,19 (m, 3 H), 7,59 - 7,64 (m, 2 H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H)

Descripción 17**3-metil-4-[(2S)-2-metil-1-piperazinil]sulfonyl}benzonitrilo**

20 Una solución de (3S)-4-[(4-ciano-2-metilfenil)sulfonyl]-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 16) (3,71 g, 9,78 mmol) y TFA (5,00 ml, 64,9 mmol) en DCM seco (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró al vacío y se hizo azeotrópica con tolueno (25 ml). El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y se agregó a un cartucho SCX-2 (50 g), se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH_3 2M en MeOH; la concentración al vacío proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (2,50 g).

m/z (API-ES) 280 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,66 (td, $J = 11,9$ y 3,9 Hz, 1 H), 2,79 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 2,94 (dd, $J = 12,3$ y 3,5 Hz, 2 H), 3,24 (td, $J = 11,6$ y 3,0 Hz, 1 H), 3,27 - 3,33 (m, 1 H), 3,91 - 3,98 (m, 1 H), 7,58 - 7,62 (m, 2 H), 8,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H)

Descripción 18**(2R)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonyl]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

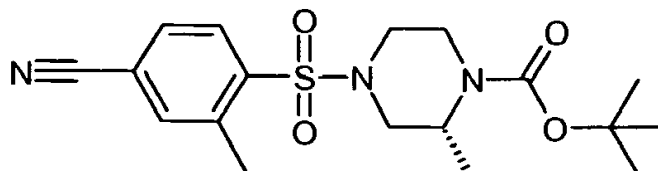
35 A una solución de (2R)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,00 g, 9,99 mmol) y DIPEA (2,62 ml, 15,0 mmol) en DCM seco (25 ml) a 0 °C bajo Ar se agregó 4-bromo-2-metilbencenocloruro de sulfonyl (2,96 g, 11,0 mmol) y la solución amarilla pálida resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó NH_4Cl semisaturado (20 ml), posteriormente se extrajeron los elementos acuosos con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un filtro hidrófobo, se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo (5,12 g). La cromatografía ultrarrápida (sílice; ultrarrápida 40M; gradiente lineal (6-50%) EtOAc en isohexano) proporcionó el compuesto del título como un aceite transparente viscoso (4,34 g).

m/z (API-ES) 333 y 335 [M+H-100]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 2,59 (td, J = 12,0, 3,2 Hz, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,78 (dd, J = 11,9, 3,8 Hz, 1 H), 3,11 (td, J = 12,9, 3,5 Hz, 1 H), 3,44 (dt, J = 11,9, 1,9 Hz, 1 H), 3,62 (ddt, J = 11,8, 3,5, 1,8 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 4,29 - 4,37 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

Descripción 19

(2R)-4-[(4-ciano-2-metilfenil)sulfonyl]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



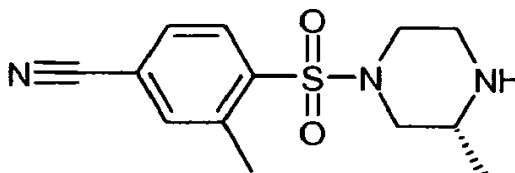
Se insufló Ar a través de una solución de (2R)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonyl]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 18) (4,34 g, 10,0 mmol) en DMF seco (40 ml) durante 30 min, posteriormente se agregaron Zn(CN)₂ (0,647 g, 5,51 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,275 g, 0,300 mmol) y DPPF (0,333 g, 0,601 mmol) y la solución marrón resultante se agitó a 120 °C bajo Ar durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml), posteriormente las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un filtro hidrófobo. La concentración proporcionó un residuo marrón que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; ultrarrápida 40M; gradiente lineal (8-66 %) EtOAc en isohexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro viscoso (3,42 g).

m/z (API-ES) 280 [M+H-100]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 2,65 (td, J = 12,1, 3,5 Hz, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,85 (dd, J = 12,1, 3,7 Hz, 1 H), 3,12 (td, J = 13,0, 3,5 Hz, 1 H), 3,48 (dt, J = 12,0, 1,9 Hz, 1 H), 3,66 (ddt, J = 11,9, 3,5, 1,8 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 2 H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1 H).

Descripción 20

3-metil-4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl}benzonitrilo



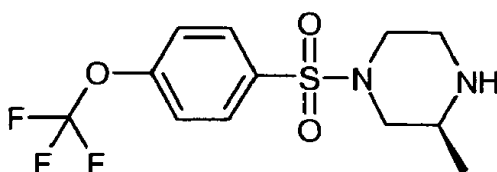
Una solución de (2R)-4-[(4-ciano-2-metilfenil)sulfonyl]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 19) (3,24 g, 8,54 mmol) y TFA (7,00 ml, 91,0 mmol) en DCM seco (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró al vacío, se hizo azeotrópica con tolueno (25 ml) para proporcionar un aceite anaranjado. Esto se volvió a disolver en MeOH (10 ml), se aplicó en un cartucho SCX-2 (50 g) y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con NH₃ 2M en MeOH; la concentración al vacío proporcionó el compuesto del título como un aceite anaranjado pálido (8,17 mmol).

m/z (API-ES) 280 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,30 (dd, J = 11,7, 10,4 Hz, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,70 (td, J = 11,6, 3,1 Hz, 1 H), 2,81 - 2,88 (m, 1 H), 2,89 (td, J = 11,5, 3,1 Hz, 1 H), 3,04 (dt, J = 12,1, 2,5 Hz, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 7,60 - 7,64 (m, 2 H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1 H).

Descripción 21

(3S)-3-metil-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)piperazina



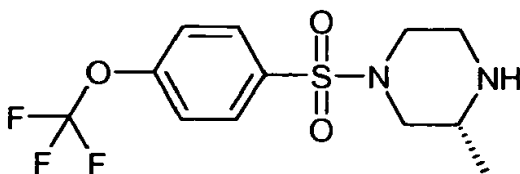
Una solución de 4-[(trifluorometil)oxi]bencenocloruro de sulfonilo (3,25 g, 12,48 mmol), (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,5g, 12,48 mmol) y DIPEA (4,58 ml, 26,2 mmol) en DCM (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se concentraron al vacío, posteriormente se volvieron a disolver en dioxano (200 ml). Se agregó una solución 4M de HCl en dioxano (20 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, se aplicó en un cartucho SCX-2 (20g), se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 0,5M en MeOH; la concentración al vacío proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (2,56 g).

m/z (API-ES) 325[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,93 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 2,31 (td, J = 11,2, 3,4 Hz, 1 H), 2,86 - 3,07 (m, 3 H), 3,58 - 3,68 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,77 - 7,84 (m, 2 H)

Descripción 22

(3R)-3-metil-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina



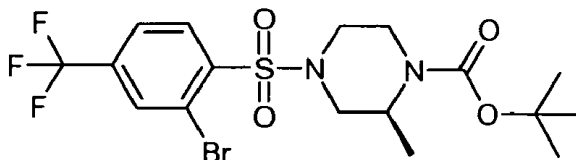
A una solución de (2R)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,00 g, 9,99 mmol) en DCM (200 ml) se agregó DIPEA (3,66 ml, 20,97 mmol) y 4-[(trifluorometil)oxi]bencenocloruro de sulfonilo (1,69 ml, 9,99 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en 1,4-dioxano (100ml). Una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (100 ml, 400 mmol) y algunas gotas de agua destilada se agregaron y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se volvió a disolver en DCM (200 ml) y se lavó con NaOH 2M acuoso (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en éter y se concentró al vacío. El aceite se disolvió en MeOH (150 ml), se aplicó en un cartucho SCX (50 g), se lavó con MeOH, DCM y nuevamente con MeOH. El producto se eluyó de la columna con amoníaco 2M en metanol, DCM y amoníaco 2M en metanol; la concentración al vacío proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo transparente (2,92 g).

m/z (API-ES) 325 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,93 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 2,31 (td, J = 11,2, 3,5 Hz, 1 H), 2,86 - 3,07 (m, 3 H), 3,58 - 3,69 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,77 - 7,85 (m, 2 H)

Descripción 23

(2S)-4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,20 g, 5,99 mmol) y DIPEA (5,45 ml, 31,2 mmol) en DCM seco (60 ml) a 0 °C bajo Ar se agregó 2-bromo-4-(trifluorometil)bencenocloruro de sulfonilo (2,04 g, 6,29 mmol) y la solución transparente resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Se agregaron EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), las capas se separaron, posteriormente Las capas orgánicas se lavaron con HCl 2M acuoso (100 ml) y se pasó a través un filtro hidrófobo. El solvente se eliminó hasta proporcionar el compuesto del título (2,36 g).

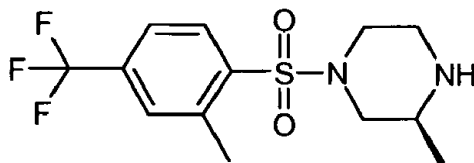
m/z (API-ES) 387 y 389 [M+H-100]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,7 Hz, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 2,83 (td, J=12,3, 3,4 Hz, 1 H), 3,00 (dd, J=12,6, 3,8 Hz, 1 H), 3,07 (td, J=12,8, 3,0 Hz, 1 H), 3,45 (d, J=12,6 Hz, 1 H), 3,73 (d, J=12,2 Hz, 1 H), 3,81

(d, $J=12,8$ Hz, 1 H), 4,15-4,24 (m, 1 H), 7,99 (dd, $J=8,2$, 1,3 Hz, 1 H), 8,18 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H)

Descripción 24

(3S)-3-metil-1-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina



5 Una solución de (2S)-4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 23) (1,00 g, 2,05 mmol), carbonato de potasio (0,737 g, 5,34 mmol) en 1,4-dioxano (43 ml) que se agitó durante 5 min y se agregaron trimetilboroxina (0,743 ml, 5,34 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,403 g, 0,349 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Se agregó EtOAc (100 ml), posteriormente la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (100 ml), agua (100 ml) y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente lineal (0-20%) EtOAc en isohexano) proporcionó (2S)-2-metil-4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,785 g).

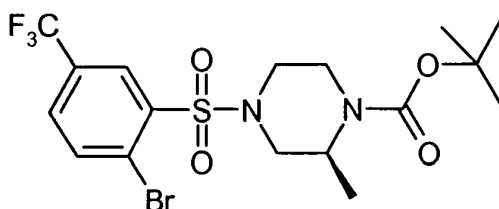
15 Este material se volvió a disolver en DCM (10 ml) y 1,4-dioxano (3 ml), posteriormente se agregó HCl en dioxano (5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregaron bicarbonato de sodio acuoso (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (2 x 10 ml), salmuera (10 ml) y se secó utilizando un filtro hidrófobo. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM (10 ml) y se agregó 1,4-dioxano (3 ml), posteriormente HCl 4M en 1,4-dioxano (6,97 mL, 27,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,615g) como la sal de hidrocloreuro.

m/z (API-ES) 323 [M+H]⁺

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,77 (dd, $J=12,8$, 10,5 Hz, 1 H), 2,93 - 3,11 (m, 2 H), 3,29 - 3,39 (m, 2 H), 3,63 - 3,75 (m, 2 H), 7,84 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,03 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 9,18 (br. s., 2 H)

Descripción 25

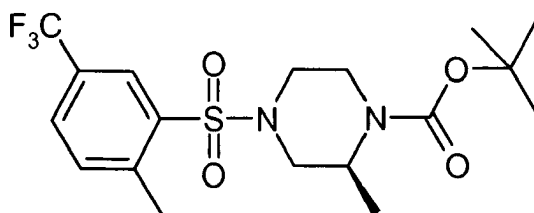
(2S)-4-[[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



25 A una solución de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,18 g, 4,98 mmol) en diclorometano (40 ml) se agregó DIPEA (2,70 ml, 15,45 mmol) y 2-bromo-5-(trifluorometil)bencenocloruro de sulfonilo (1,613 g, 4,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h 20 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml), se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto bruto del título (2,5 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. m/z (API-ES) 387 + 389 (1:1) [(M-Boc)+H]⁺

Descripción 26

(2S)-2-metil-4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



35 (2S)-4-[[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 25) (2,5g, 5,13 mmol), carbonato de potasio (1,134 g, 8,21 mmol) en 1,4-

dioxano (80 ml) se agitaron durante 5min y se agregaron trimetilboroxina (1,142 ml, 8,21 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,593 g, 0,513 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5h. Se agregó trimetilboroxina adicional (0,5 mL) y la reacción calentó durante 30 min antes de dejarse enfriar durante la noche.

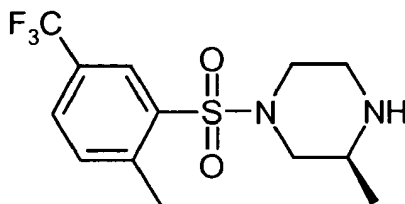
5 La mezcla se concentró al vacío, se agregó EtOAc (120 ml), se lavó con 200 mL de agua, se secó en un cartucho de separación de fases y se evaporó al vacío.

El material en bruto (2,8g) se purificó mediante Biotage (40 +M columna de sílice) utilizando un gradiente EtOAc/i-Hex de 0/100 a 30/70. Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,1 g).

m/z (API-ES) 323 [(M-Boc)+H]⁺

10 Descripción 27

(3S)-3-metil-1-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina

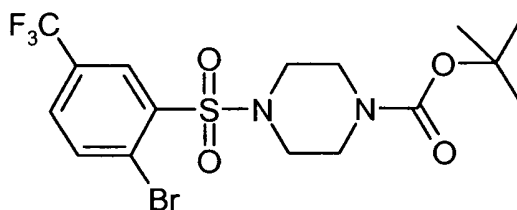


15 (2S)-2-metil-4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 26) (2,1 g, 4,97 mmol) en 1,4-Dioxano (50 mL) se trató mediante HCl 4M en dioxano (6,21 mL, 24,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LCMS indicó una proporción 1:1 entre material de partida y el producto deseado. Se agregó HCl 4M en dioxano (6,21 mL, 24,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4h. La LCMS indicó aproximadamente un 10% de material de partida remanente. Se agregó HCl 4M en dioxano (6,21 mL, 24,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h.

20 La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc (100 ml) y se extrajo con HCl 2N (3 x 75 ml). Se agregó NaOH 2N al acuoso hasta que se volvió básico, el producto se extrajo con EtOAc, se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,16 g). m/z (API-ES) 323 [M+H]⁺

Descripción 28

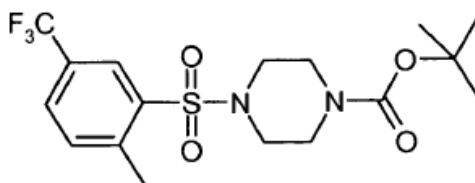
25 4-[[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



30 A una solución de 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 5,37 mmol) en DCM (40 ml) se agregó DIPEA (1,969 ml, 11,28 mmol) y 2-bromo-5-(trifluorometil)benzenocloruro de sulfonilo (1,737 g, 5,37 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h 20 min a temperatura ambiente antes de lavarse con agua (50 ml), se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El producto bruto se disolvió en MeOH y se eluyó a través un cartucho de 10g SCX (elución con MeOH), se concentró al vacío para proporcionar (2,59 g). m/z (API-ES) 373 + 375 (1:1) [(M-Boc)+H]⁺

Descripción 29

4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

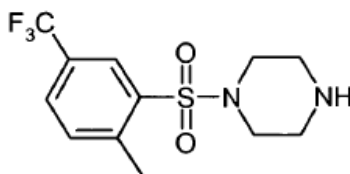


Se agitaron 4-[[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 28) (2,59 g, 5,47 mmol), carbonato de potasio (1,513 g, 10,94 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) durante 5 min, se agregaron trimetilboroxina (1,523 ml, 10,94 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,632 g, 0,547 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Se agregó trimetilboroxina adicional (0,5 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min antes de dejarse enfriar durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se agregó EtOAc (150 ml), se lavó con 200 mL de agua, se secó en un cartucho de separación de fases y se evaporó al vacío. El material en bruto (3,1g) se purificó mediante Biotage (columna de sílice 40+M) utilizando un gradiente EtOAc/i-hex de 10/90 a 30/70. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,1 g).

m/z (API-ES) 309 [(M-Boc)+H]⁺

Descripción 30

1-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina

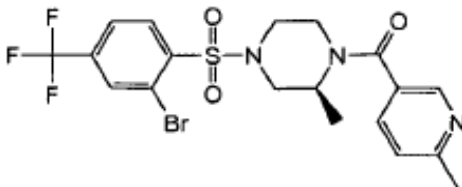


Se trató 4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 29) (2,1 g, 5,14 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) mediante HCl 4M en dioxano (6,43 mL, 25,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LCMS indicó una mezcla de material de partida y producto por lo que se agregaron 8 mL de HCl 4M en dioxano. Después de 2h la LCMS siguió mostrando algo de material de partida por lo que se agregaron 5 mL de HCl 4M en dioxano. Después de 2 horas la LCMS mostró rastros del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc (70 ml) y se extrajo con HCl 2N (3 x 80 ml). Se agregó NaOH 2N a la capa acuosa hasta volverse básico, posteriormente el producto se extrajo con EtOAc, se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,38 g).

m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

Descripción 31

(2S)-4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-2-metil-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina



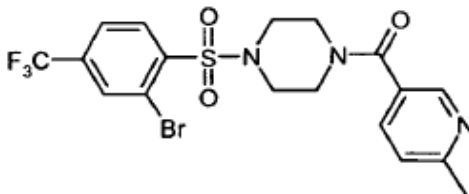
A una solución de (2S)-2-metil-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina (que se puede preparar como se describe en Descripción 13) (200 mg, 0,912 mmol) en DCM (10 mL) se agregó 2-bromo-4-(trifluorometil)bencenocloruro de sulfonilo (295 mg, 0,912 mmol) seguido de DIPEA (0,159 mL, 0,912 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. El solvente se eliminó mediante evaporación y el residuo bruto se disolvió en DCM (30 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (40ml), se secó (filtro hidrófugo) y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice utilizando un gradiente EtOAc/iso-hexano de 20/80 a 100/0. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (216 mg).

m/z (API-ES) 506 + 508 (1:1) [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,88 (td, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 12,8, 3,4 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,64 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,9-4,8 (brm, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H)

Descripción 32

5 1-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina

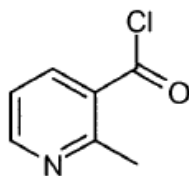


Este compuesto se preparó de manera similar al compuesto de Descripción 31 utilizando los reactivos correspondientes.

m/z (API-ES) 492+494 (1:1) $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Descripción 33

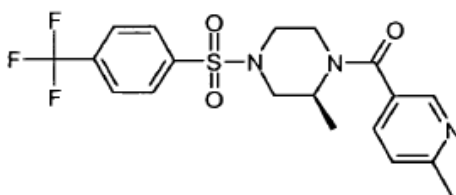
Cloruro de 2-metil-3-piridinacarbonilo



Se disolvió ácido 2-metil-3-piridinacarbónico (20 g, 146 mmol) en cloruro de tionilo (60 ml, 822 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24h. La reacción se concentró bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (28,1g, 146 mmol). El cloruro de acilo se verificó mediante la desactivación de una muestra en MeOH, la LCMS indicó metil éster derivativo. $\{[\text{M}+\text{H}]^+=152\}$

Ejemplo 1

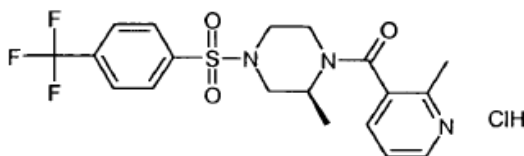
(2S)-2-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina



A una solución de (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 2) (100 mg, 0,324 mmol) en DMF (5 ml) se agregó DIPEA (0,170 ml, 0,973 mmol), HOBT, H_2O (49,7 mg, 0,324 mmol), HBTU (123 mg, 0,324 mmol) y ácido 6-metil-3-piridinacarbónico (44,5 mg, 0,324 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío, se agregó DCM (50 ml) y la solución se lavó con NaHCO_3 (5 ml x2). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio seco que se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El aceite residual se disolvió en 1:1 MeCN/DMSO (1,8 ml) y se purificó mediante MDAP en dos partidas. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se hizo azeótropo con tolueno para eliminar todo resto de agua para proporcionar el compuesto del título (86 mg).

m/z (API-ES) 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,42 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 2,56-2,58 (m, 5 H) 3,28 - 3,47 (m, 1 H) 3,55 - 3,64 (m, 1 H) 3,72 - 3,83 (m, 1 H) 3,82 - 4,93 (m, 2 H) 7,21 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 1 H) 7,75 - 7,88 (m, 4 H) 8,44 (d, J=2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 2**Hidrocloreto de (2S)-2-metil-1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina**

5 A una solución de (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 2) (100 mg, 0,324 mmol) en DMF (5 ml) se agregó ácido 2-metil-3-piridinacarboxílico (44,5 mg, 0,324 mmol), HOBT.H₂O (49,7 mg, 0,324 mmol) y HATU (123 mg, 0,324 mmol). Por último, se agregó DIPEA (0,170 ml, 0,973 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El solvente se eliminó mediante evaporación y purificación MDAP para proporcionar el compuesto del título como la sal de formato. La sal de formato se suspendió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y la base libre se extrajo en DCM. La evaporación proporcionó la base libre como un aceite amarillo claro. El aceite se trató con HCl 1 M etéreo para proporcionar el compuesto del título (118 mg) como un polvo crema. m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) (NMR de base libre; mezcla rotamérica) δ ppm 1,28 - 1,53 (m, 3 H), 1,98 (br. s., 1 H), 2,16 - 2,64 (m, 4 H), 3,17 - 3,33 (m, 1 H), 3,38 - 3,98 (m, 3 H), 4,61 - 4,75 (m, 0,5 H), 4,99 - 5,15 (m, 0,5 H), 7,10 - 7,23 (m, 1 H), 7,31 - 7,52 (m, 1 H), 7,84 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,87 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 8,47 - 8,59 (m, 1H).

15 **Síntesis alternativa de (2S)-2-Metil-1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina:**

Ejemplo 2a

20 Se disolvió (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Descripción 2 o 2a) (30 g, 97 mmol) en tetrahidrofuran (300 mL) antes de agregar hidróxido de sodio 3M (97 mL, 292 mmol) por goteo a 0°C y la reacción se agitó durante 10 min. Se agregó en porciones cloruro de 2-metil-3-piridinacarboxilato (que se puede preparar como se describe en Descripción 33) (26,2 g, 136 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El THF se eliminó de la mezcla bajo presión reducida y la suspensión resultante se extrajo con DCM (2 x 300ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (39,9 g).

25 m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺ NMR indicó mezcla rotamérica:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,33-1,50 (m, 3H), 2,20-2,62 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 3,45-3,97 (m, 3H), 4,70 + 5,10 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,56 (m, 1H).

Ejemplo 2b

30 Se disolvió (2S)-2-metil-1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 2 o 2a) (39,9 g, 93 mmol) en éter dietílico (500ml). Se agregó por goteo HCl 1,0M en éter (103 ml, 103 mmol) (un sólido se formó a partir del solución) y la mezcla se agitó durante 20 min. El sólido blanco se recuperó por filtración y se secó al vacío a 70 °C durante 36 h para proporcionar el compuesto del título (41,48 g) como la sal de hidrocloreto.

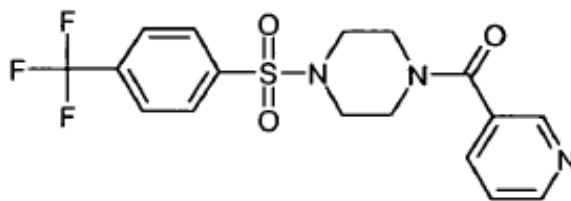
m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

35 NMR indicó mezcla rotamérica:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1,19-1,34 (m, 3H), 2,36-2,69 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,34-3,47 (m, 1H), 3,49-3,63 (m, 1H), 3,65-3,84 (m, 1H), 4,44 + 4,85 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,88-8,21 (m, 1H), 8,68-8,73 (m, 1H).

Ejemplo 3

40 **1-(3-Piridinilcarbonil)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina**



5 A una solución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 1) (100 mg, 0,340 mmol) en DMF (5 ml) se agregó HOBT.H₂O (52,0 mg, 0,340 mmol), HBTU (129 mg, 0,340 mmol), ácido 3-piridinacarboxílico (41,8 mg, 0,340 mmol) y DIPEA (0,178 ml, 1,019 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un recipiente de fondo redondo de 100 mL y se redujo a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se transfirió a un embudo separador y se lavó con solución de NaHCO₃ saturado (5 ml), dos veces. La capa orgánica se recogió y se secó con sulfato de magnesio seco. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado recogió en un recipiente de 250ml de fondo redondo y se redujo a sequedad al vacío.

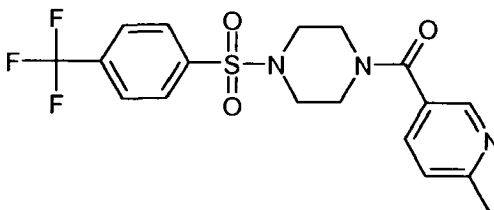
10 El residuo se disolvió en 1,8 ml 1:1 MeCN/DMSO y se purificó mediante MDAP en 2 partidas. Las fracciones que contenían producto deseado se combinaron en un recipiente de fondo redondo de 250 mL y se redujo al vacío para proporcionar el compuesto del título (63 mg).

m/z (API-ES) 400 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,11 (br. s., 4 H), 3,38 - 4,15 (m, 4 H), 7,37 (ddd, *J*=7,8, 4,9, 0,7 Hz, 1 H), 7,71 (dt, *J*=7,9, 1,93 Hz, 1 H), 7,80 - 7,95 (m, 4 H), 8,59 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 8,68 (dd, *J*=4,9, 1,6 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 4

1-[(6-Metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



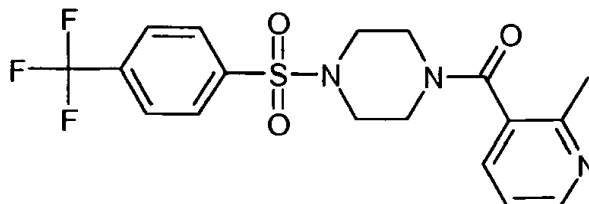
20 A una solución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 1) (100 mg, 0,340 mmol) en DMF (5 ml) se agregó HOBT.H₂O (52,0 mg, 0,340 mmol), HBTU (129 mg, 0,340 mmol), ácido 6-metil-3-piridinacarboxílico (46,6 mg, 0,340 mmol) y DIPEA (0,18 ml, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un recipiente de fondo redondo de 100 mL y se redujo a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se transfirió a un embudo separador que se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), dos veces. La capa orgánica se recogió y se secó con sulfato de magnesio seco. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado recogió en un recipiente de fondo redondo de 250 mL y se redujo a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en 1,8 ml 1:1 MeCN/DMSO y se purificó mediante MDAP en 2 partidas. Las fracciones que contenían producto deseado se combinaron en un recipiente de fondo redondo de 250 mL y se redujo al vacío para proporcionar el compuesto del título (69 mg).

m/z (API-ES) 414 [M+H]⁺

30 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 3,09 (m, 4 H), 3,40 - 4,08 (m, 4 H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,47 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 5

1-[(2-Metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



A una solución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 1) (100 mg, 0,340 mmol) en DMF (5 ml) se

agregó HOBT.H₂O (52,0 mg, 0,340 mmol), HBTU (129 mg, 0,340 mmol), ácido 2-metil-3-piridinacarboxílico (46,6 mg, 0,340 mmol) y DIPEA (0,178 ml, 1,019 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente.

5 La mezcla de reacción se transfirió a un recipiente de fondo redondo de 100 mL y se redujo a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se transfirió a un embudo separador y se lavó con solución de NaHCO₃ saturado (5 ml), dos veces. La capa orgánica se recogió y se secó con sulfato de magnesio seco. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado recogió en un recipiente de fondo redondo de 250 mL y se redujo a sequedad al vacío.

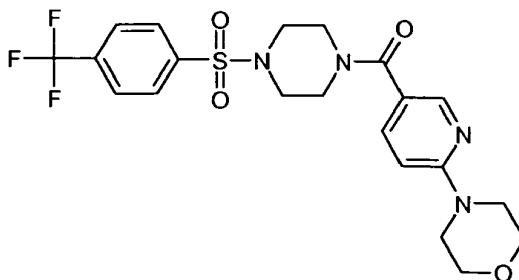
10 El residuo se disolvió en 1,8 ml 1:1 MeCN/DMSO y se purificó mediante MDAP en 2 partidas. Las fracciones que contenían producto deseado se combinaron en un recipiente de 250ml de fondo redondo y se redujo al vacío para proporcionar el compuesto del título (107 mg).

m/z (API-ES) 414 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,45 (s, 3 H), 2,83 - 3,43 (m, 6 H), 3,75 - 4,12 (m, 2 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 7,41 (dd, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,81 - 7,93 (m, 4 H), 8,55 (dd, *J*=5,0, 2,0 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 6

4-{5-[[4-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]-2-piridinil}morfolina



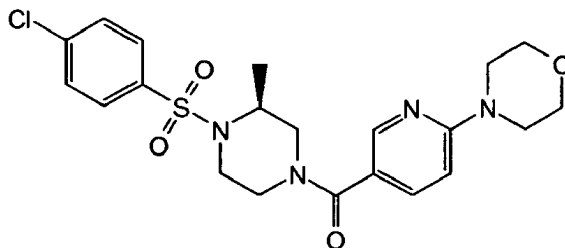
20 A una solución de 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 1) (80 mg, 0,272 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron ácido 6-(4-morfolinil)-3-piridinacarboxílico (56,6 mg, 0,272 mmol), HOBT.H₂O (41,6 mg, 0,272 mmol), HBTU (103 mg, 0,272 mmol) y DIPEA (0,142 ml, 0,816 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El DMF se evaporó al vacío, se agregaron 5 mL de DCM y se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml), se secó en un cartucho de separación de fases y se evaporó al vacío. El material en bruto se disolvió en MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (103 mg).

25 m/z (API-ES) 485 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,01 - 3,15 (m, 4 H), 3,53 - 3,62 (m, 4 H), 3,70 - 3,79 (m, 4 H), 3,79 - 3,85 (m, 4 H), 6,60 (d, *J*=8,9 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J*=8,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,89 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 8,19 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 7

30 4-[5-((3S)-4-[[4-Clorofenil]sulfonyl]-3-metil-1-piperazinil]carbonil]-2-piridinil]morfolina

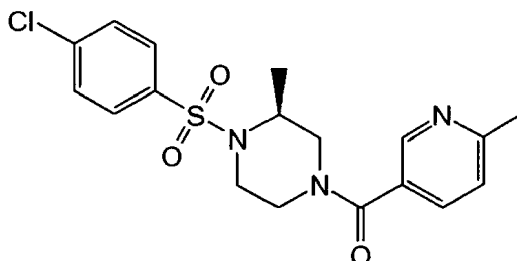


35 A una suspensión de hidrocloreto de (2S)-1-[[4-clorofenil]sulfonyl]-2-metilpiperazina (Descripción 4) (105 mg, 0,338 mmol), EDC (71,3 mg, 0,372 mmol), HOBT.H₂O (56,9 mg, 0,372 mmol) y ácido 6-(4-morfolinil)-3-piridinacarboxílico (77 mg, 0,372 mmol) en DCM (5 ml) se agregó *N*-etil morfolina (0,090 mL, 0,710 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. A la reacción se agregó agua (3ml) y la capa orgánica recogió mediante un filtro hidrófobo. La capa orgánica se redujo en volumen a aproximadamente 2ml y se cargó en un cartucho de cromatografía de sílice SP4. El cartucho se eluyó con un gradiente de 60% de acetato de etilo en iso-hexano a

acetato de etilo y después acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se redujeron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (88 mg).
m/z (API-ES) 465 [M+H]⁺

Ejemplo 8

5 (2S)-1-[(4-Clorofenil)sulfonil]-2-metil-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina



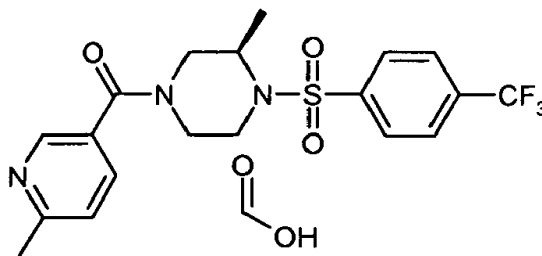
10 A una suspensión de hidrocloreto de (2S)-1-[(4-clorofenil)sulfonil]-2-metilpiperazina (Descripción 4) (105 mg, 0,338 mmol), EDC (71,2 mg, 0,371 mmol), HOBt.H₂O (56,9 mg, 0,371 mmol) y ácido 6-metil-3-piridinacarbónico (51,0 mg, 0,372 mmol) en DCM (5 ml) se agregó *N*-etilmorfolina (0,090 ml, 0,710 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. A la reacción se agregó agua (3ml) y la capa orgánica se recogió mediante un filtro hidrófobo. La capa orgánica se redujo en volumen a aproximadamente 2ml y se cargó en un cartucho de cromatografía de sílice SP4. El cartucho se eluyó con acetato de etilo y con un gradiente de 0-10% (20% metanol en diclorometano) en etilo. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se redujeron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (55mg).

15 m/z (API-ES) 394 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,0 (br s, 3 H), 2,6 (s, 3 H), 3,2 (br s, 2 H), 3,7 (br s, 2 H), 4,0-4,8 (br m, 3 H), 7,2 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,6 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 8,5 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H)

Ejemplo 9

20 Sal del ácido (2R)-2-Metil-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina fórmico



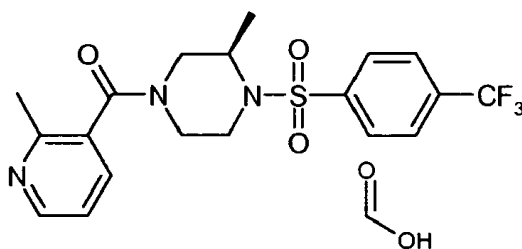
25 A una solución de ácido 6-metil-3-piridinacarbónico (47,7 mg, 0,348 mmol) en DCM (2,00 ml) se agregó HATU (132 mg, 0,348 mmol) y DIPEA (0,152 ml, 0,870 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min y se agregó hidrocloreto de (2R)-2-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (Descripción 6) (100 mg, 0,290 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en DMSO y se purificó mediante MDAP. Las fracciones que se recogieron se concentraron al vacío y se trituraron con isohexano para proporcionar el compuesto del título (77,7 mg) como un sólido blanco.

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) mezcla rotamérica δppm 0,74 - 1,17 (m, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,73 - 3,09 (m, 1 H), 3,34 - 4,56 (m, 6 H), 7,42 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,68 - 7,94 (m, 1 H), 7,95 - 8,10 (m, 4 H), 8,41 - 8,64 (m, 1 H).

30 Ejemplo 10

Sal del ácido (2R)-2-Metil-4-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina fórmico



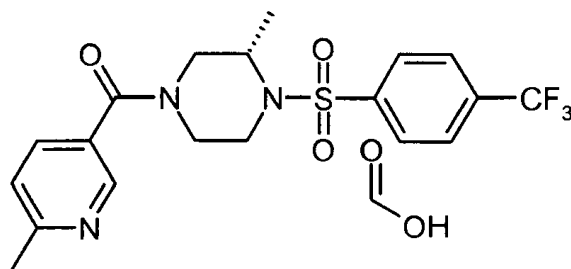
A una solución de ácido 2-metil-3-piridinacarboxílico (47,7 mg, 0,348 mmol) en DCM (2,000 ml) se agregó HATU (132 mg, 0,348 mmol) y DIPEA (0,152 ml, 0,870 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos y se agregó hidrocloreuro de (2R)-2-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 6) (100 mg, 0,290 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en DMSO y se purificó mediante MDAP de fase inversa. Las fracciones que se recogieron se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (80,7 mg) como un sólido blanco.

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) mezcla rotamérica δ ppm 0,79 - 1,10 (m, 3 H), 2,23 - 2,48 (m, 3 H), 2,80 - 2,96 (m, 1 H), 3,00 - 3,13 (m, 1 H), 3,19 - 3,33 (m, 1 H), 3,54 - 3,81 (m, 2 H), 3,97 - 4,49 (m, 2 H), 7,26 - 7,43 (m, 1 H), 7,60 - 7,87 (m, 1 H), 7,93-8,12 (m, 4 H), 8,55 (td, *J*=5,1, 1,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 11

Sal del ácido (2S)-2-Metil-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonyl]-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina fórmico



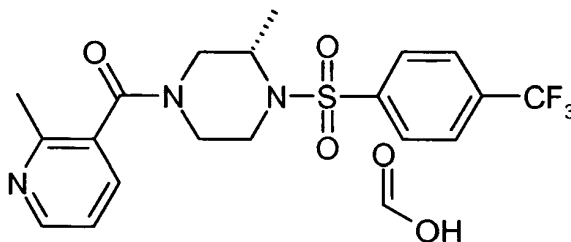
A una solución de hidrocloreuro de (2S)-2-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 8) (100 mg, 0,270 mmol) en THF (5 ml) se agregó HOBT.H₂O (41,3 mg, 0,270 mmol), HBTU (102 mg, 0,270 mmol) y ácido 6-metil-3-piridinacarboxílico (40,7 mg, 0,297 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y se agregó DIPEA (0,118 ml, 0,674 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), las capas se separaron utilizando un filtro hidrófobo, las capas orgánicas se concentraron a sequedad y el material en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (100,2 mg) como un aceite incoloro que se solidificó al reposar.

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,04 (br. s., 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,85-3,41 (m, 4 H), 3,62 - 3,84 (m, 1 H), 3,91 - 4,92 (m, 2 H), 7,25 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J*=8,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 7,94 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 8,52 (s, 1 H).

Ejemplo 12

Sal del ácido (2S)-2-Metil-4-[(2-metil-3-piridinil)carbonyl]-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina fórmico



A una solución de hidrocloreuro de (2S)-2-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 8) (100 mg, 0,270 mmol) en THF (5 ml) se agregó HOBT.H₂O (41,3 mg, 0,270 mmol), HBTU (102 mg, 0,270 mmol) y ácido 2-metil-3-piridinacarboxílico (40,7 mg, 0,297 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y se agregó DIPEA (0,118 ml,

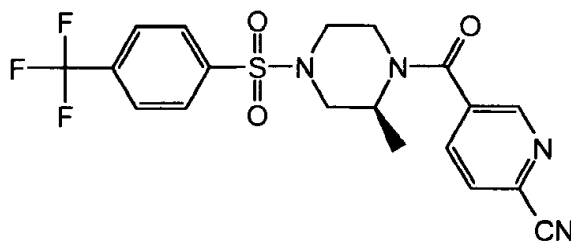
0,674 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), las capas se separaron utilizando un filtro hidrófobo y las capas orgánicas se concentraron a sequedad y el producto un bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (61,2 mg) como un sólido blanco.

5 m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) mezcla rotamérica δ ppm 0,88 - 1,19 (m, 3 H), 2,41 - 2,62 (m, 3 H), 2,88 - 3,44 (m, 4 H), 3,58 - 3,88 (m, 1 H), 4,03 - 4,44 (m, 1 H), 4,51 - 4,87 (m, 1 H), 7,13 - 7,26 (m, 1 H), 7,35 - 7,60 (m, 1 H), 7,80 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,93 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 8,51 - 8,64 (m, 1 H).

Ejemplo 13

10 **5-(((2S)-2-Metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil)-2-piridinacarbonitrilo**



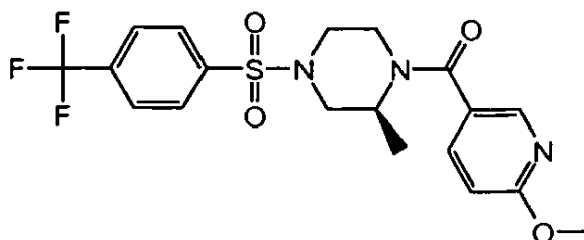
15 A una solución de (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 2) (100 mg, 0,324 mmol) en DMF (5 ml) se agregó HOBt.H₂O (49,7 mg, 0,324 mmol), HBTU (123 mg, 0,324 mmol), ácido 6-ciano-3-piridinacarbónico (48,0 mg, 0,324 mmol) y DIPEA (0,170 ml, 0,973 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se redujo al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se transfirió a un embudo separador y la solución se lavó con NaHCO₃ (5 ml), dos veces. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio que se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El aceite residual se disolvió en 1:1 MeCN/DMSO (1,8 ml) y se purificó mediante MDAP en dos partidas. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (77 mg).

20

m/z (API-ES) 439 [M+H]⁺, 480 [M+H+41]⁺

Ejemplo 14

(2S)-2-Metil-1-[[6-(metiloxi)-3-piridinil]carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina

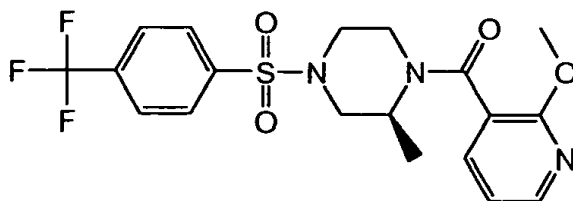


25 A una solución de (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 2) (100 mg, 0,324 mmol) en DMF (5 ml) se agregó HOBt.H₂O (49,7 mg, 0,324 mmol), HBTU (123 mg, 0,324 mmol), ácido 6-(metiloxi)-3-piridinacarbónico (49,7 mg, 0,324 mmol) y DIPEA (0,170 ml, 0,973 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se transfirió a un embudo separador y la solución se lavó con NaHCO₃ (5 ml), dos veces. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio que se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El aceite residual se disolvió en 1:1 MeCN/DMSO (1,8 ml) y se purificó mediante MDAP en dos partidas. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (85 mg).

30

m/z (API-ES) 444 [M+H]⁺

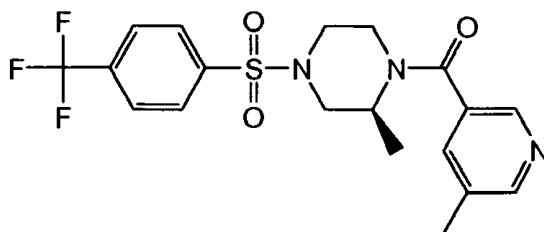
35 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 2,29 - 2,41 (m, 1 H) 2,43 - 2,56 (m, 1 H) 3,34 - 3,49 (m, 1 H) 3,55 - 3,66 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,01 - 4,25 (m, 1 H) 4,37 - 4,68 (m, 1 H) 6,76 (dd, J=8,6, 0,7 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 4 H) 8,16 (d, J=2,4 Hz, 1 H)

Ejemplo 15**(2S)-2-Metil-1-[[2-(metiloxi)-3-piridinil]carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina**

5 A una solución de (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (Descripción 2) (100 mg, 0,324 mmol) en DMF (5 ml) se agregó HOBT.H₂O (49,7 mg, 0,324 mmol), HBTU (123 mg, 0,324 mmol), ácido 2-(metiloxil)-3-piridinacarboxílico (49,7 mg, 0,324 mmol) y DIPEA (0,170 ml, 0,973 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se redujo al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se transfirió a un embudo separador y la solución se lavó con NaHCO₃ (5 ml), dos veces. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio que se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El aceite residual se disolvió en 1:1 MeCN/DMSO (1,8 ml) y se purificó mediante MDAP en dos partidas. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (95 mg).

m/z (API-ES) 443 [M+H]⁺

15 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) Mezcla rotamérica δ ppm 1,23 - 1,55 (m, 3 H), 2,06 - 2,79 (m, 2 H), 3,05 - 4,21 (m, 7 H), 4,53 + 5,14 (m, 1 H), 6,93 (br. s., 1 H), 7,36 - 7,63 (m, 1 H), 7,69 - 7,95 (m, 4 H), 8,20 (d, J=4,8 Hz, 1 H).

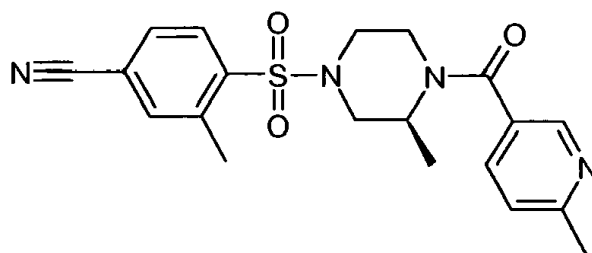
Ejemplo 16**(2S)-2-Metil-1-[[5-metil-3-piridinil]carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina**

20 A una solución de (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (Descripción 2) (100 mg, 0,324 mmol) en DMF (5 ml) se agregó HOBT.H₂O (49,7 mg, 0,324 mmol), HBTU (123 mg, 0,324 mmol), ácido 5-metil-3-piridinacarboxílico (44,5 mg, 0,324 mmol) y DIPEA (0,170 ml, 0,973 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se transfirió a un embudo separador y la solución se lavó con NaHCO₃ acuoso (5 ml), dos veces. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio que se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El aceite residual se disolvió en 1:1 MeCN/DMSO (1,8 ml) y se purificó mediante MDAP en dos partidas. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (95 mg).

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

30 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (d, J=6,9 Hz, 3 H), 2,34 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,51 (m, 1 H), 3,2 - 5,0 (m, 5 H), 7,50 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,35 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=1,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 17**3-Metil-4-(((3S)-3-metil-4-[[6-metil-3-piridinil]carbonil]-1-piperazinil)sulfonil)benzonitrilo**



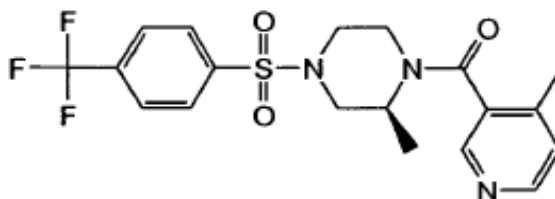
A una solución de 3-metil-4-[[3-(3S)-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl]benzonitrilo (Descripción 11) (75 mg, 0,268 mmol), ácido 6-metil-3-piridinacarboxílico (40,5 mg, 0,295 mmol) y DIPEA (0,070 ml, 0,403 mmol) en DMF seco (3 ml) a temperatura ambiente bajo Ar se agregó HATU (122 mg, 0,322 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración al vacío proporcionó un aceite amarillo, que se purificó mediante purificación MDAP ; la concentración de las fracciones deseadas proporcionó una película transparente (78,8 mg). La cromatografía ultrarrápida (sílice; ultrarrápida 12S; gradiente lineal (1-8%) [NH₃ 2M en MeOH] en DCM) proporcionó el compuesto del título como una película transparente (54,5 mg) que se volvió un sólido blanco al reposar al vacío (1 mbar) durante 1 hora.

m/z (API-ES) 399 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,72 (td, J=11,8, 3,2 Hz, 1 H), 2,90 (dd, J=12,3, 3,2 Hz, 1 H), 3,28 - 3,43 (m, 1 H), 3,58 (d, J=12,2 Hz, 1 H), 3,72 (d, J=11,7 Hz, 1 H), 3,88 - 4,82 (m, 2 H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=8,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,62 - 7,66 (m, 2 H), 7,95 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=1,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 18

(2S)-2-Metil-1-[(4-metil-3-piridinil)carbonyl]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



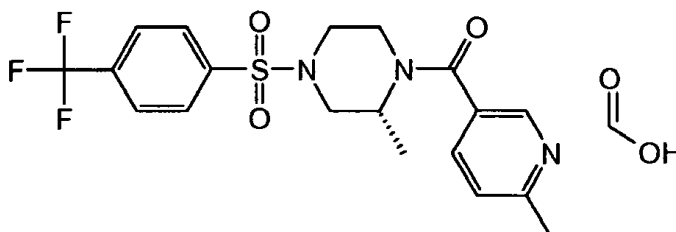
A una solución de (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (Descripción 2) (100 mg, 0,324 mmol) en DMF (5 ml) se agregó HOBt.H₂O (49,7 mg, 0,324 mmol), HBTU (123 mg, 0,324 mmol), ácido 4-metil-3-piridinacarboxílico (44,5 mg, 0,324 mmol) y DIPEA (0,170 ml, 0,973 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se redujo al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se transfirió a un embudo separador y la solución se lavó con NaHCO₃ acuoso (5 ml), dos veces. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio seco que se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El aceite residual se disolvió en 1:1 MeCN/DMSO (1,8 ml) y se purificó mediante MDAP en dos partidas. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico (50 ml) y se transfirió a un recipiente de fondo redondo de 100 mL y se redujo a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (67 mg).

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) (mezcla rotamérica) δ ppm 1,26 - 1,52 (m, 3 H), 2,60-2,64 (m, 10 H), 7,43 - 7,62 (m, 1 H), 7,87 (d, J=6,5 Hz, 4 H), 8,44 - 8,66 (m, 2 H).

Ejemplo 19

Sal del ácido (2R)-2-metil-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonyl]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina fórmico (1:1)

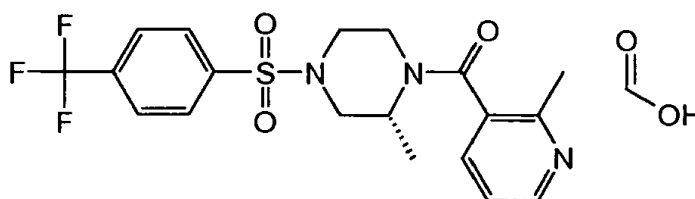


5 A una solución de (3R)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (Descripción 12) (80 mg, 0,259 mmol) en DMF (4 ml) se agregó ácido 6-metil-3-piridinacarboxílico (35,6 mg, 0,259 mmol), HOBT.H₂O (39,7 mg, 0,259 mmol), HBTU (98 mg, 0,259 mmol) y DIPEA (0,136 ml, 0,778 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El DMF se evaporó al vacío, se agregaron 5 mL de DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), se secó en un cartucho de separación de fases y se evaporó al vacío. El material en bruto se disolvió en MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (93 mg). m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

10 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (d, J=6,9 Hz, 3 H) 2,37 (td, J=11,9, 2,9 Hz, 1 H) 2,52 (dd, J=11,4, 2,4 Hz, 1 H) 2,61 (s, 3 H) 3,33 - 3,49 (m, 1 H) 3,62 (d, J=11,8 Hz, 1 H) 3,75 - 3,87 (m, 1 H) 4,00 - 4,90 (m, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,65 (dd, J=8,0, 2,2 Hz, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 4 H) 8,47 (d, J=1,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 20

Sal del ácido (2R)-2-metil-1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina fórmico (1:1)



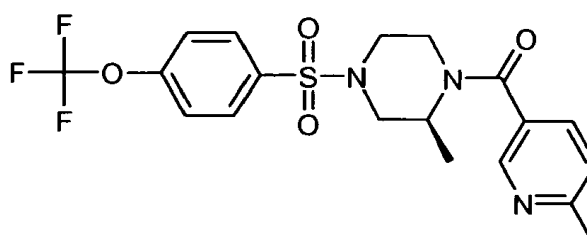
15 A una solución de (3R)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (Descripción 12) (80 mg, 0,259 mmol) en DMF (4 ml) se agregó ácido 2-metil-3-piridinacarboxílico (35,6 mg, 0,259 mmol), HOBT.H₂O (39,7 mg, 0,259 mmol), HBTU (98 mg, 0,259 mmol) y DIPEA (0,136 ml, 0,778 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El DMF se evaporó al vacío, se agregaron 5 mL de DCM y que se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), se secó en un cartucho de separación de fases y se evaporó al vacío. El material en bruto se disolvió en MeCN/DMSO 1:1 y se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (75 mg).

20 m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

25 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) (mezcla rotamérica) δ ppm 1,28 - 1,41 (m, 1,5 H), 1,41 - 1,55 (m, 1,5 H), 2,19-2,34 (m, 1 H), 2,37-2,51 (m, 3 H), 2,51 - 2,66 (m, 1 H), 3,17-3,36 (m, 1 H), 3,38-3,62 (m, 1 H), 3,62-3,85 (m, 1,5 H), 3,85-4,01 (m, 0,5 H), 4,61 - 4,76 (m, 0,5 H), 5,01 - 5,16 (m, 0,5 H), 7,13 - 7,26 (m, 1 H), 7,34 - 7,59 (m, 1 H), 7,79 - 7,93 (m, 4 H), 8,54 (d, J=3,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 21

(2S)-2-Metil-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil]piperazina



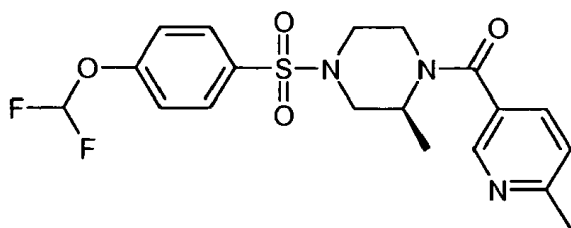
30 A una solución de (2S)-2-metil-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina (Descripción 13) (100 mg, 0,456 mmol) en DMF (10 ml) se agregó 4-[(trifluorometil)oxi]bencenocloruro de sulfonilo (143 mg, 0,547 mmol). Por último, DIPEA (0,239 ml, 1,368 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El solvente se eliminó mediante evaporación, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (32 mg) como un polvo blanco.

35 m/z (API-ES) 444 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 2,15 - 4,94 (m, 7 H) 2,65 (s, 3 H) 7,31 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J=8,8, 0,8 Hz, 2 H) 7,71 (dd, J=8,0, 2,2 Hz, 1 H) 7,76 - 7,83 (m, 2 H) 8,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 22

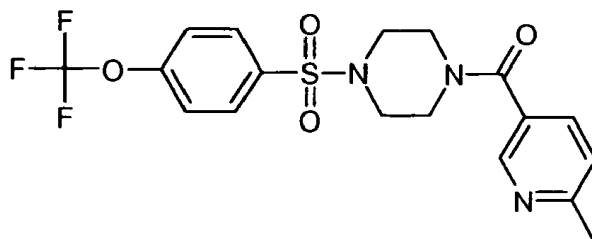
(2S)-4-[[4-[(Difluorometil)oxi]fenil]sulfonil]-2-metil-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina



5 A una solución de (2S)-2-metil-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonyl]piperazina (Descripción 13) (100 mg, 0,456 mmol) en DMF (10 ml) se agregó cloruro de 4-[(difluorometil)oxi]bencenosulfonilo (133 mg, 0,547 mmol). Por último, se agregó DIPEA (0,239 ml, 1,368 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El solvente se eliminó mediante evaporación, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (72 mg) como un polvo blanco. m/z (API-ES) 426 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,43 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 2,12-4,80 (m, 7 H) 2,60 (s, 3 H) 6,63 (t, J=72,2 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 7,61 (dd, J=8,0, 2,3 Hz, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 8,48 (d, J=1,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 23

1-[(6-Metil-3-piridinil)carbonyl]-4-[(4-[(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil]piperazina



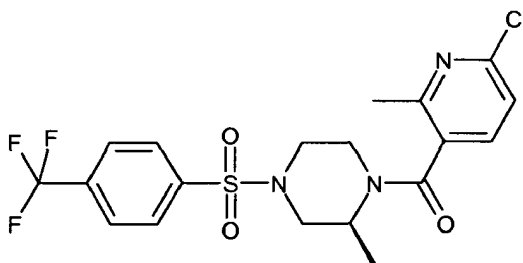
15 A una solución de 1-[(6-metil-3-piridinil)carbonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Descripción 14) (100 mg, 0,487 mmol) en DMF (10 ml) se agregó cloruro de 4-[(trifluorometil)oxi]bencenosulfonilo (152 mg, 0,585 mmol). Por último, DIPEA (0,255 ml, 1,462 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El solvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (42 mg) como un polvo blanco.

20 m/z (API-ES) 430 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 2,91 - 4,10 (m, 8 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,40 (dd, J=8,9, 0,85 Hz, 2 H) 7,69 (dd, J=8,0, 2,3 Hz, 1 H) 7,78 - 7,84 (m, 2 H) 8,54 (d, J=1,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 24

25 (2S)-1-[(6-Cloro-2-metil-3-piridinil)carbonyl]-2-metil-4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil]piperazina



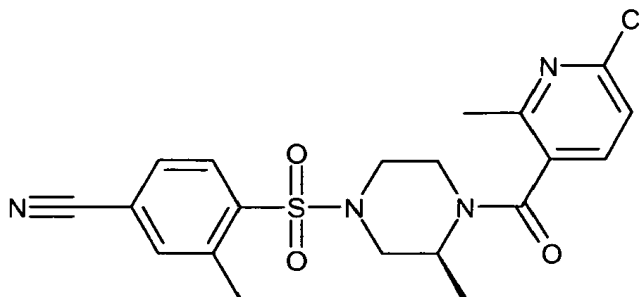
30 Se agregó HATU (460 mg, 1,21 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-metil-3-piridinacarboxílico (disponible comercialmente, por ejemplo, por Anichem, o se puede preparar de conformidad con los métodos conocidos) (173 mg, 1,01 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se trató con DIPEA (0,440 ml, 2,52 mmol). Esta mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente. Se agregó (3S)-3-Metil-1-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil]piperazina (que se puede preparar como se describe en Descripción 2) (371 mg, 1,20 mmol) y se continuó agitando durante una hora. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución de NaHCO₃ ac. sat (20 ml cada uno). Las capas se separaron y los elementos acuosos se lavaron con DCM adicional (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta proporcionar una goma marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía de sílice

(Biotage SP4, cartucho 25S), eluyendo con 12-100 % de acetato de etilo en isohexano, proporcionó el compuesto del título (456 mg) como una goma amarillo pálido.

m/z (API-ES) 462/464 [M+H]⁺ (Cl isótopos)

Ejemplo 25

5 4-((3S)-4-[(6-Cloro-2-metil-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonil)-3-metilbenzonitrilo

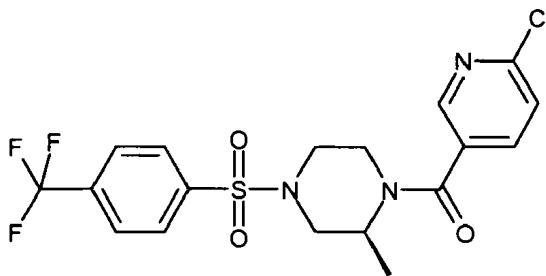


Se agregó HATU (425 mg, 1,12 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-metil-3-piridinacarboxílico (disponible comercialmente, por ejemplo, por Anichem, o se puede preparar de conformidad con los Métodos) (160 mg, 0,93 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se trató con DIPEA (0,407 ml, 2,33 mmol). Se agregó esta mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente. 3-Metil-4-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 11) (313 mg, 1,12 mmol) como una solución en DMF (2 ml) y se continuó agitando durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución de NaHCO₃ ac. sat. (20 ml cada uno). Las capas se separaron y los elementos acuosos se lavaron con DCM adicional (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (filtro hidrófugo) y se concentraron hasta proporcionar una goma marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía de sílice (Biotage SP4, cartucho 25S), eluyendo con un 12-100 % de acetato de etilo en isohexano, proporcionó el compuesto del título como una espuma crema pálido (376 mg).

m/z (API-ES) 433/435 [M+H]⁺ (Cl isótopos)

Ejemplo 26

20 (2S)-1-[(6-Cloro-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina

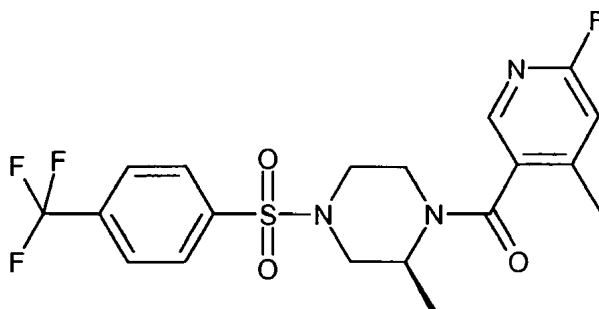


Se agregó HATU (458 mg, 1,21 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-3-piridinacarboxílico (proporcionado por Aldrich) (174 mg, 1,10 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se trató con DIPEA (0,437 ml, 2,50 mmol). Esta mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente. Se agregó (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (que se puede preparar como se describe en Descripción 2) (308 mg, 1,0 mmol) y se continuó agitando durante 1,25h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml cada uno). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM adicional (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta proporcionar una goma marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía de sílice (Biotage SP4, cartucho 25S), eluyendo con 12-100 % de acetato de etilo en pentano, proporcionó el compuesto del título (439 mg) como una goma amarillo pálido.

m/z (API-ES) 448/450 [M+H]⁺ (Cl isótopos)

Ejemplo 27

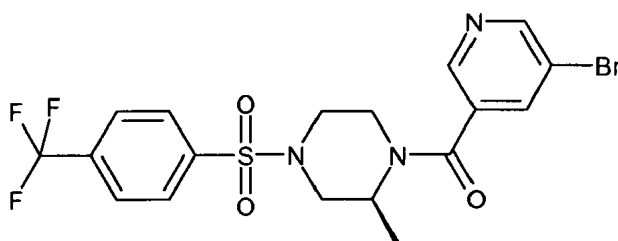
(2S)-1-[(6-Fluoro-4-metil-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina



Se agregó HATU (440 mg, 1,16 mmol) a una solución de ácido 6-fluoro-4-metil-3-piridinacarboxílico (proporcionado por Frontier Scientific) (150 mg, 0,97 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se trató con DIPEA (0,422 ml, 2,42 mmol). Esta mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente. Se puede preparar (3S)-3-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que como se describe en Descripción 2) (358 mg, 1,16 mmol) se agregó y se continuó agitando durante 1,25 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml cada uno). Las capas se separaron y los elementos acuosos se lavaron con DCM adicional (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta proporcionar una goma marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía de sílice (Biotage SP4, cartucho 25S), eluyendo con 12-100 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el compuesto del título (432 mg) como una goma amarilla.

Ejemplo 28

(2S)-1-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



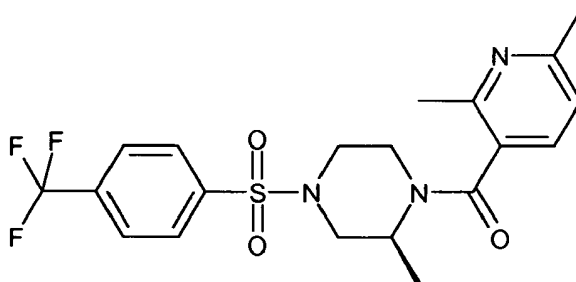
Se agregó HATU (458 mg, 1,21 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-3-piridinacarboxílico (proporcionado por Aldrich) (203 mg, 1,01 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se trató con DIPEA (0,438 ml, 2,51 mmol). Esta mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente. Se agregó (3S)-3-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Descripción 2) (372 mg, 1,21 mmol) y se continuó agitando durante 1,5h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución de NaHCO₃ ac. sat. (20 ml cada uno). Las capas se separaron y los elementos acuosos se lavaron con DCM adicional (2 x 20ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta proporcionar una goma marrón oscuro.

Purificación mediante cromatografía de sílice (Biotage SP4, cartucho 25S), eluyendo con 12-100 % de acetato de etilo en isohexano, proporcionó el compuesto del título (496 mg) como una goma amarilla, que se volvió una espuma amarilla cuando se secó al vacío.

m/z (API-ES) 492/494 [M+H]⁺ (Br isótopos)

Ejemplo 29

(2S)-1-[(2,6-Dimetil-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil) fenil]sulfonyl]piperazina



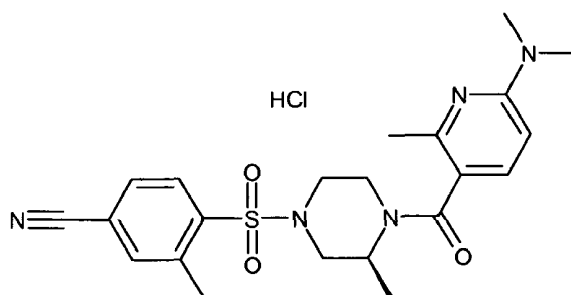
Se suspendieron ácido 2,6-dimetil-3-piridinacarboxílico (GSK1770624A, Atlantic) (98 mg, 0,65 mmol) y HATU (247 mg, 0,65 mmol) en DMF (2 ml) y se agregó DIPEA (0,170 ml, 0,97 mmol). Esta mezcla se agitó durante 40 min a

temperatura ambiente. Se agregó (3S)-3-Metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Descripción 2) (100 mg, 0,32 mmol) y se continuó agitando durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución de NaHCO₃ ac. sat. (10 ml cada uno). Las capas se separaron y los elementos acuosos se lavaron con DCM adicional (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta proporcionar un aceite marrón. Esto se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título (92 mg) como un sólido anaranjado.

m/z (API-ES) 442 [M+H]⁺

Ejemplo 30

10 **Hidrocloruro de 4-(((3S)-4-[[6-(dimetilamino)-2-metil-3-piridinil]carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl]-3-metilbenzonitrilo**



15 Se pesó 4-(((3S)-4-[[6-Cloro-2-metil-3-piridinil]carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl)-3-metilbenzonitrilo (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 25) (60 mg, 0,14 mmol) en un recipiente para microondas y se suspendió en isopropanol (1 ml). Dimetilamina, 2M en metanol (0,7 ml, 1,4 mmol) se agregó y la mezcla se calentó en el microondas a 100 °C durante 30min, agitándose. El análisis LCMS mostró que la reacción estaba incompleta (-13% conversión). La mezcla se trató con adicional dimetilamina, 2M en metanol (0,35 ml, 0,7 mmol) y se calentó, agitándose en el microondas a 100 °C durante 6h, luego de lo cual el análisis LCMS indicó una conversión >50%. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma amarilla que se purificó mediante MDAP para proporcionar la base libre del producto como una goma incolora (25 mg).

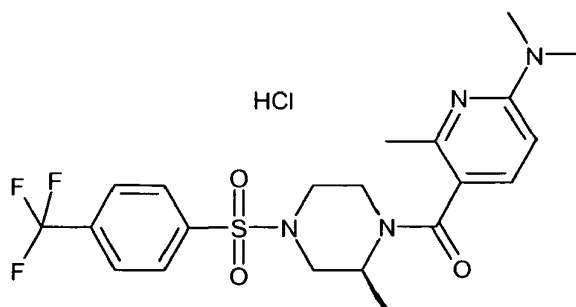
20 m/z (API-ES) 442 [M+H]⁺

El material se disolvió en THF (0,5ml), se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (17,6 mg) como un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 442 [M+H]⁺

25 Ejemplo 31

Hidrocloruro de N,N,6-Trimetil-5-(((2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil)carbonil)-2-piridinamina



30 Se pesó (2S)-1-[[6-Cloro-2-metil-3-piridinil]carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 24) (65 mg, 0,14 mmol) en un recipiente para microondas y se suspendió en isopropanol (0,7 ml). Se agregó dimetilamina, 2M en metanol (0,7 ml, 1,40 mmol) y la mezcla se agitó brevemente para proporcionar una solución transparente. Esto se calentó en el microondas a 120 °C durante 4h, agitándose. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma amarilla, que se purificó mediante MDAP para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (47 mg).

35 m/z (API-ES) 471 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 (br s, 3 H), 2,23 - 2,35 (m, 4 H), 2,42 - 2,53 (m, 1 H), 3,08 (s, 6

H), 3,24 - 3,50 (m, 1 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,68 - 3,84 (m, 1 H), 4,0 - 4,5 (v br, 1 H), 4,8 - 5,2 (v br, 1 H), 6,29 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 4 H).

El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (37,6 mg) como un sólido incoloro.

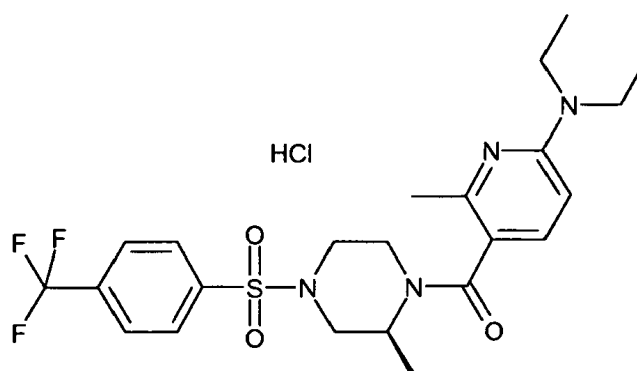
5

m/z (API-ES) 471 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 (br s, 3 H), 2,30 (br s, 3 H), 2,33 - 2,46 (m, 1 H), 2,50 - 2,59 (m, 1 H), 3,14 (s, 6 H), 3,0 - 4,0 (m, oculto por agua, 3 H), 4,2 - 4,5 (v br, 1 H), 4,6 - 4,9 (v br, 1 H), 6,82 (br s, 1 H), 7,59 (br s, 1 H), 7,95 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H), 8,06 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H).

10 Ejemplo 32

Hidrocloruro de N,N-Dietil-6-metil-5-(((2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil)carbonil)-2-piridinamina



15 Se pesó (2S)-1-[(6-Cloro-2-metil-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 24) (55 mg, 0,12 mmol) en un recipiente para microondas, y se suspendió en isopropanol (1,2 ml). Se agregó la dietilamina (0,124 ml, 1,19 mmol) y la solución transparente se calentó en el microondas a 120 °C durante 5h, agitándose.

20 El análisis LCMS mostró una conversión muy baja (-5 %). Se agregó adicional dietilamina (0,25 ml, 2,39 mmol), el recipiente se volvió a tapar y se calentó, agitándose a 140 °C en el microondas durante 5 h, luego de lo cual el análisis LCMS mostró -24% de conversión. Se agregó dietilamina adicional (0,25 ml, 2,39 mmol), el recipiente se volvió a tapar y se calentó, agitándose a 140 °C en el microondas durante 15 h, para proporcionar aproximadamente un 65 % de conversión mediante análisis LCMS. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar una goma oscura (68mg). Esto se purificó mediante MDAP para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (26 mg).

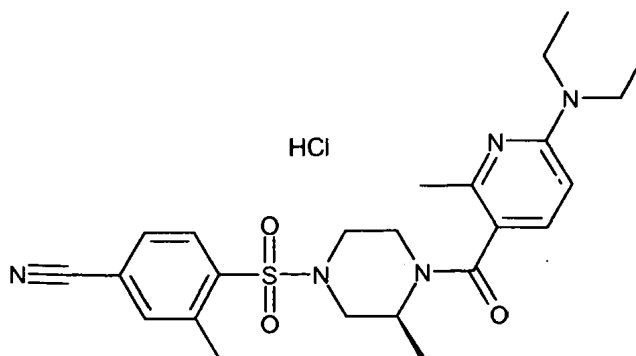
25 m/z (API-ES) 499 $[M+H]^+$

El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (19 mg) como un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 499 $[M+H]^+$

30 Ejemplo 33

Hidrocloruro de 4-(((3S)-4-[[6-(dietilamino)-2-metil-3-piridinil]carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl]-3-metilbenzonitrilo



Se pesó 4-((3S)-4-[(6-Chloro-2-metil-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl-3-metilbenzonitrilo (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 25) (49 mg, 0,11 mmol) en un recipiente para microondas, y se suspendió en isopropanol (1,1 ml). Se agregó dietilamina (0,237 ml, 2,26 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 140 °C durante 15 h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión de ~34%. La reacción se trató con dietilamina adicional (0,237 ml, 2,26 mmol) y se volvió a colocar en el microondas a 140 °C, que se programó para 18h. Sin embargo, el microondas se detuvo durante este tiempo después de un tiempo de reacción desconocido y el análisis LCMS mostró muy poca conversión adicional. Se agregó dietilamina adicional (0,118 ml, 1,13 mmol) y la reacción se calentó nuevamente, agitándose en el microondas a 140 °C durante 16,5 h. El análisis LCMS indicó ahora un -65% de conversión.

La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma marrón oscuro (68mg). Esto se purificó mediante MDAP para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma marrón pálido (26 mg).

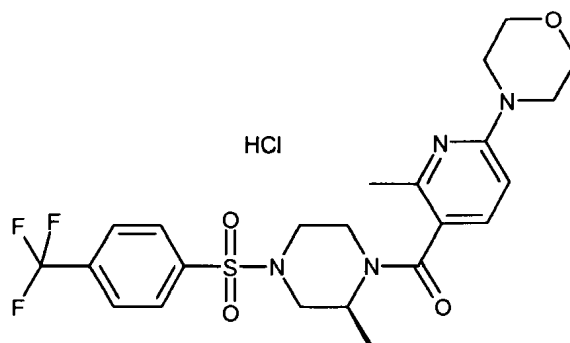
m/z (API-ES) 470 [M+H]⁺

El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (24 mg) como un sólido marrón claro.

m/z (API-ES) 470 [M+H]⁺

Ejemplo 34

Hidrocloruro de 4-{6-Metil-5-[(2S)-2-metil-4-{4-(trifluorometil)fenil}sulfonyl]-1-piperazinil}carbonil]-2-piridinil}morfolina



Se pesó (2S)-1-[(6-Chloro-2-metil-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-{4-(trifluorometil)fenil}sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 24) (67 mg, 0,15 mmol) en un recipiente para microondas y se disolvió en isopropanol (1,4 ml). Se agregó morfolina (0,253 ml, 2,90 mmol) y la solución transparente se calentó en el microondas a 120 °C durante 4h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión -40 %. Se agregó morfolina adicional (0,126 ml, 1,45 mmol) y la reacción agitada se calentó hasta 120 °C durante 6 h. El análisis LCMS indicó una conversión de un -79%. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma incolora (87 mg). Esto se purificó mediante MDAP para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (44 mg).

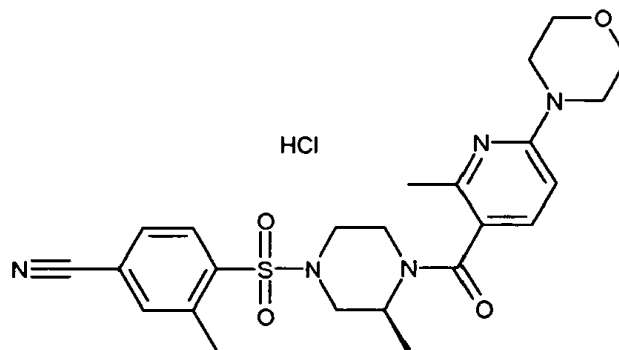
m/z (API-ES) 513 [M+H]⁺

El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (40 mg) como un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 513 [M+H]⁺

Ejemplo 35

Hidrocloruro de 3-metil-4-[(3S)-3-metil-4-{[2-metil-6-(4-morfolinil)-3-piridinil]carbonil}-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo



5

Se pesó 4-((3S)-4-[(6-Cloro-2-metil-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonil]-3-metilbenzonitrilo (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 25) (55 mg, 0,13 mmol) en un recipiente para microondas, y se suspendió en isopropanol (1,3 ml). Se agregó morfolina (0,221 ml, 2,54 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 12 h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión >65%. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma amarillo pálido (78mg). Esto se purificó mediante MDAP para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (31 mg). m/z (API-ES) 484 [M+H]⁺

10

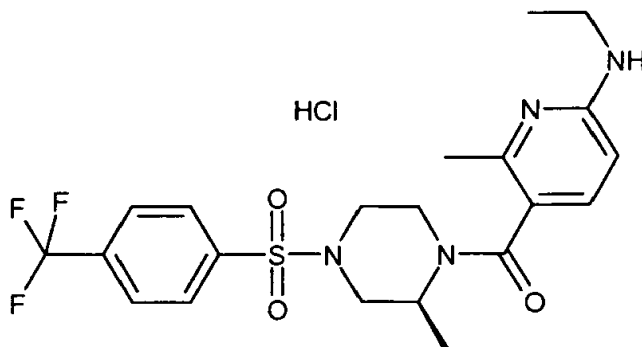
El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (26 mg) como un sólido incoloro.

15

m/z (API-ES) 484 [M+H]⁺

Ejemplo 36

Hidrocloruro de N-etil-6-metil-5-[(2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]-2-piridinamina



20

Se pesó (2S)-1-[(6-Cloro-2-metil-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 24) (67 mg, 0,15 mmol) en un recipiente para microondas y se disolvió en isopropanol (0,7 ml). Se agregó etilamina, 2,0M en metanol (1,5 ml, 3,0 mmol) y la solución transparente se calentó en el microondas a 120 °C durante 6h, agitándose. El análisis LCMS indicó un 65%. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma amarilla (76 mg). Esto se purificó mediante MDAP para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma amarillo pálido (34 mg).

25

m/z (API-ES) 471 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (t, J=7 Hz, 3 H), 1,15-1,28 (m, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,28 - 2,38 (m, 1 H), 2,46 - 2,53 (m, 1 H), 3,21 (quint, J=6,5 Hz, 2H) 3,10-3,76 (m, oculto por agua, 3 H), 3,8 - 4,3 (v br, 1 H), 4,5 - 5,0 (v br, 1 H), 6,22 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 6,65 (t, J=6 Hz, N-H), 7,13 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=8 Hz, 2 H), 8,05 (d, J=8 Hz, 2 H).

30

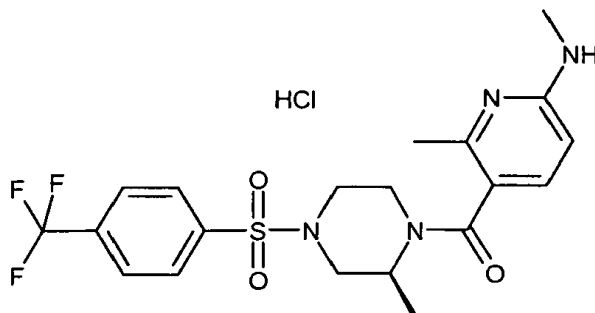
El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante amarillo pálido se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (25 mg) como

un sólido amarillo claro.

m/z (API-ES) 471 [M+H]⁺

Ejemplo 37

5 **Hidrocloruro de N,6-dimetil-5-(((2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1-piperazinil)carbonil]-2-piridinamina**



10 Se pesó (2S)-1-[(6-cloro-2-metil-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 24) (66 mg, 0,14 mmol) en un recipiente para microondas y se trató con metilamina, 2 molar en THF (1,5 ml, 3,00 mmol). La solución transparente se calentó en el microondas a 120 °C durante 24h, agitándose.

15 El análisis LCMS mostró solamente una conversión de un -16 %. La mezcla se trató con metilamina adicional, 2molar en THF (0,75 ml, 1,50 mmol) y se volvió a colocar en el microondas durante 16h a 140 °C, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión de un -23%. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de argón. El residuo bruto se disolvió en metanol (0,5 ml). Esta solución se trató con metilamina adicional, 2 molar en THF (1,5 ml, 3,00 mmol) y se volvió a colocar en el microondas durante 24h a 150 °C, agitándose. El análisis LCMS ahora mostró una conversión completa del producto. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma amarilla (77 mg).

Esto se purificó mediante MDAP (sistema de pH alto) para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (49 mg).

20 m/z (API-ES) 457 [M+H]⁺

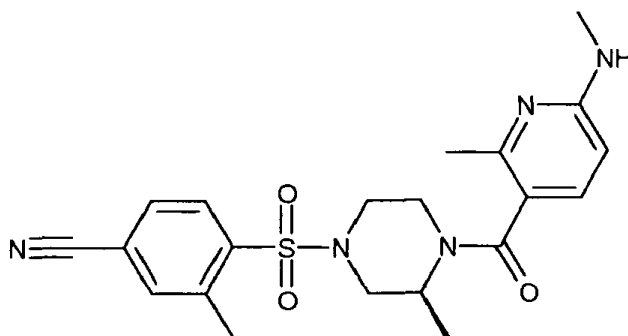
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17-1,25(m,3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,28-2,37 (m, 1 H), 2,47 - 2,53 (m, 1 H, oculto por DMSO), 2,74 (d, J=4,5 Hz, 3H) 3,08 - 3,45 (m, 1 H), 3,45 - 3,55 (m, 1 H), 3,56 - 3,75 (m, 1 H), 3,9 - 4,3 (v br, 1 H), 4,5-4,9 (v br, 1 H), 6,22 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 6,62 - 6,68 (m, N-H), 7,15 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=8 Hz, 2 H), 8,05 (d, J=8 Hz, 2 H).

25 El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (49 mg) como un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 457 [M+H]⁺

Ejemplo 38

30 **3-Metil-4-(((3S)-3-metil-4-[[2-metil-6-(metilamino)-3-piridinil]carbonil]-1-piperazinil)sulfonil]benzonitrilo**



Se pesó 4-(((3S)-4-[(6-Cloro-2-metil-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonil)-3-metilbenzonitrilo (que se

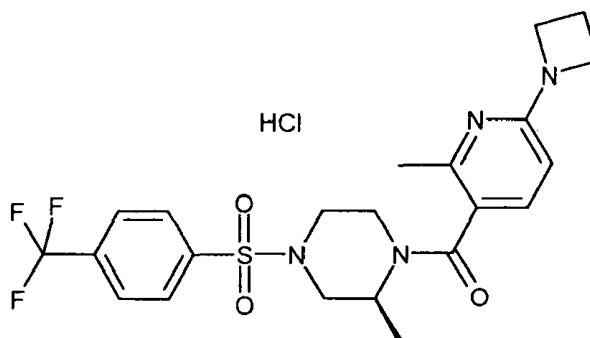
puede preparar como se describe en Ejemplo 25) (62 mg, 0,14 mmol) en un recipiente para microondas con agitador y se trató con metilamina, 2 molar en THF (1,5 ml, 3,00 mmol). El recipiente se calentó en el microondas a 140 °C durante 12h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión de solamente un -13 %. La mezcla de reacción se trató con metilamina adicional, 2 molar en THF (0,75 ml, 1,50 mmol) y calentó hasta 150 °C en el microondas durante 24h y posteriormente se dejó reposar tres días a temperatura ambiente. El análisis LCMS indicó una conversión de un -52 %. La mezcla de reacción se concentró bajo corriente de argón para disminuir el volumen total en aproximadamente 0,75ml. Esto se trató con metilamina adicional, 2molar en THF (0,75 ml, 1,50 mmol). El recipiente se tapó y la reacción se calentó en el microondas, agitándose a 150°C durante 24 h. El análisis LCMS indicó una conversión de un -60 %. La mezcla de reacción se concentró bajo corriente de argón para proporcionar el material en bruto como una goma amarilla (87mg). Esto se purificó mediante MDAP (sistema de pH alto) para proporcionar a una goma incolora (25 mg). Sin embargo, el análisis LCMS mostró la presencia de impurezas. El material se purificó nuevamente mediante MDAP (sistema de pH alto, ejecución extendida) para proporcionar a una goma incolora (17 mg). Durante la conversión a la sal hidrocloreto, este compuesto fue levemente sensible al ácido ya que el análisis LCMS mostró una impureza. El material se purificó nuevamente mediante MDAP (sistema de pH alto, ejecución extendida) para proporcionar una goma incolora, que se volvió a disolver en metanol, se trató con agua y se volvió a concentrar para proporcionar el compuesto del título (14 mg) como un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,35 (m, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,61 - 2,73 (m, 4 H), 2,86 - 2,93 (m, 1 H), 2,91 (d, J=5 Hz, 3H), 3,17 - 3,34 (m, 1 H), 3,51 - 3,62 (m, 1 H), 3,63 - 3,75 (m, 1 H), 3,9 - 4,4 (v br, 1 H), 4,68 - 4,75 (m, N-H), 4,9 - 5,2 (v br, 1 H), 6,21 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,62 - 7,66 (m, 2 H), 7,96 (d, J=8 Hz, 1 H).

Ejemplo 39

Hidrocloreto de (2S)-1-[[6-(1-azetidini)-2-metil-3-piridinil]carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



Se transfirió (2S)-1-[[6-Cloro-2-metil-3-piridinil]carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 24) (66 mg, 0,14 mmol) a un recipiente para microondas como una solución en isopropanol (1,4 ml). Se agregó azetidina (0,163 ml, 2,42 mmol) y la solución transparente se calentó en el microondas a 120 °C durante 18h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión >80%. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma incolora (-200mg). Esto se purificó mediante MDAP para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma marrón (45 mg).

m/z (API-ES) 483 [M+H]⁺

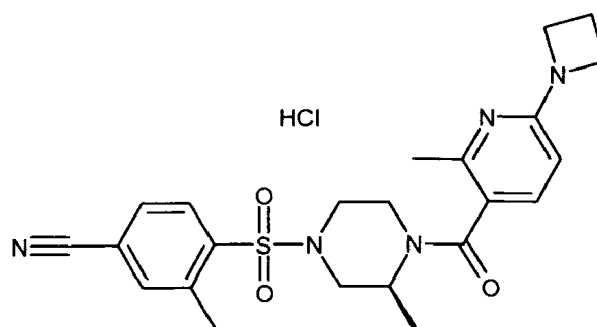
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 - 1,43 (m, 3 H), 2,12 - 2,55 (m, 7 H), 3,20 - 3,52 (m, 1 H), 3,54 - 3,68 (m, 1 H), 3,69 - 3,90 (m, 1 H), 3,9 - 4,1 (v br, 1 H), 4,04 (t, J=7 Hz, 4 H), 4,2 - 5,2 (v br, 1 H), 6,05 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,14 (br, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 4 H).

El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl 4M en dioxano (0,1ml) y se volvió a concentrar. La goma marrón resultante se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (46 mg) como un sólido.

m/z (API-ES) 483 [M+H]⁺

Ejemplo 40

Hidrocloreto de 4-[[[(3S)-4-[[6-(1-azetidini)-2-metil-3-piridinil]carbonil]-3-metil-1-piperazinil]sulfonyl]-3-metilbenzonitrilo



5 Se pesó 4-((3S)-4-[(6-Cloro-2-metil-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl-3-metilbenzonitrilo (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 25) (65 mg, 0,15 mmol) en un recipiente para microondas y se suspendió en isopropanol (1,5 ml). Azetidina (0,203 ml, 3,01 mmol) se agregó y la mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 18h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión >80%. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma incolora (273mg). Esto se purificó mediante MDAP para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (32 mg).

m/z (API-ES) 454 [M+H]⁺

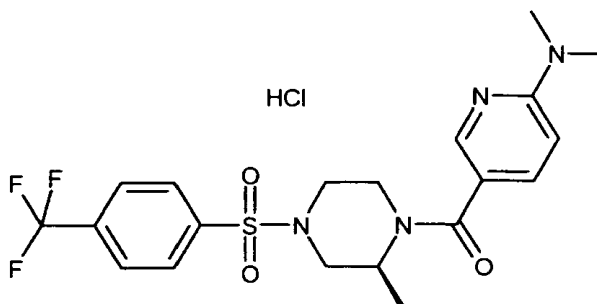
10 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,32 (m, 3 H), 2,20 - 2,42 (m, 4 H), 2,39 (quinteto, J=7,5 Hz, 2 H), 2,59 - 2,72 (m, 4 H), 2,82 - 2,95 (m, 1 H), 3,18 - 3,32 (m, 1 H), 3,50 - 3,61 (m, 1 H), 3,62 - 3,75 (m, 1 H), 4,05 (t, J=7,5 Hz, 4 H), 4,2 - 5,2 (v br, 1 H), 6,07 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=8 Hz, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 2 H), 7,96 (d, J=8,5 Hz, 1 H).

15 El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl 4M en dioxano (0,2ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (29 mg) como un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 454 [M+H]⁺

Ejemplo 41

Hidrocloruro de N,N-dimetil-5-(((2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil)carbonil]-2-piridinamina



20 Se pesó (2S)-1-[(6-Cloro-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 26) (67 mg, 0,15 mmol) en un recipiente para microondas, se suspendió en isopropanol (0,75 ml) y se trató con dimetilamina, 2M en metanol (0,75 ml, 1,50 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 18h, agitándose. El análisis LCMS indicó la conversión limpia al producto. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma amarillo pálido/sólido. Esto se purificó mediante MDAP (sistema de pH alto) para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (61 mg).

m/z (API-ES) 457 [M+H]⁺

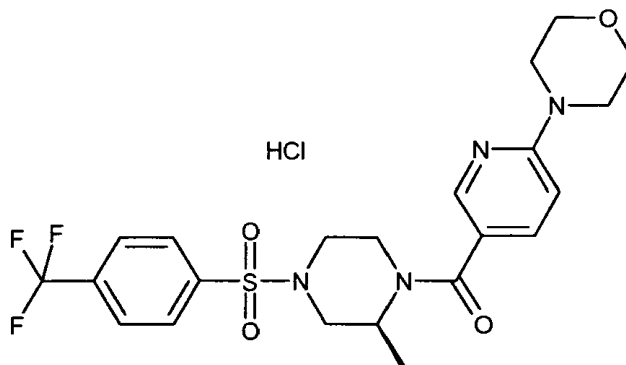
30 El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (73 mg) como un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 457 [M+H]⁺

Ejemplo 42

Hidrocloruro de 4-{5-(((2S)-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil)carbonil)-2-piridinil}amino

piridinil}morfolina



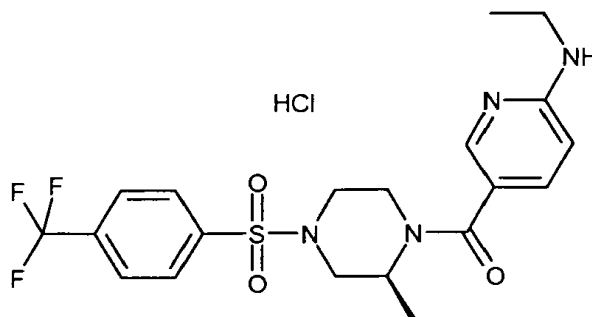
5 Se pesó (2S)-1-[(6-Cloro-3-piridinil)carbonyl]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 26) (67 mg, 0,15 mmol) en un recipiente para microondas, se suspendió en isopropanol (1,5 ml) y se trató con morfolina (0,261 ml, 2,99 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 18h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión limpia al producto. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma incolora. Esto se purificó mediante MDAP (sistema de pH alto) para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (69 mg). m/z (API-ES) 499 [M+H]⁺

10 El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (77 mg) como un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 499 [M+H]⁺

Ejemplo 43

15 **Hidrocloreto de N-etil-5-[[[(2S)-2-metil-4[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonyl]-2-piridinamina**



20 Se pesó (2S)-1-[(6-Cloro-3-piridinil)carbonyl]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 26) (67 mg, 0,15 mmol) en un recipiente para microondas, y se trató con etilamina, 2,0M en metanol (1,5ml, 3,0 mmol). La solución transparente se calentó en el microondas a 120 °C durante 18h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión completa. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma amarilla (76mg). Esto se purificó mediante MDAP para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (59 mg).

m/z (API-ES) 457 [M+H]⁺

25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,24 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,38 (td, J=6,5, 3,5 Hz, 1 H), 2,48 - 2,54 (m, oculto por DMSO, 1 H), 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 3,30 - 3,40 (m, oculto por agua, 1 H), 3,48 (d, J=12 Hz, 1 H), 3,66 (d, J=12 Hz, 1 H), 3,89 - 3,99 (m, 1 H), 4,36 - 4,50 (m, 1 H), 6,40 (d, J=8 Hz, 1 H), 6,96 (t, J=5 Hz, N-H), 7,36 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=8 Hz, 2 H), 8,01 (d, J=2 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=8 Hz, 2 H).

30 El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (56 mg) como un sólido crema.

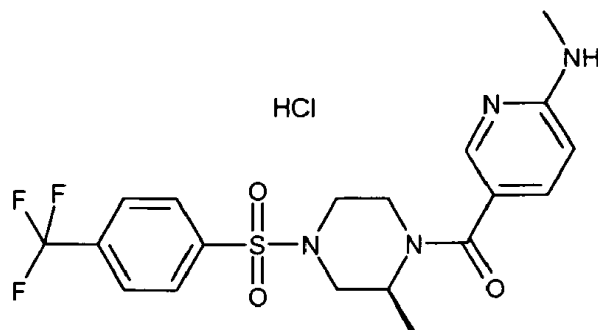
m/z (API-ES) 457 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,27 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,37 - 2,47 (m, 1 H), 2,56 (dd, J=12, 3,5 Hz, 1 H), 3,20 - 3,80 (m, oculto por agua, 5 H), 3,75 - 4,0 (v br, 1 H), 4,20 - 4,50 (v br, 1 H), 6,96 (d, J=8,5 Hz,

1 H), 7,76 (dd, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 3 H), 8,06 (d, $J=8$ Hz, 2 H), 8,7-9,2 (v br, N-H).

Ejemplo 44

Hidrocloruro de metil-5-[(2S)-2-metil-4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-1-piperazinil]carbonil]-2-piridinamina



- 5 Se pesó (2S)-1-[(6-Cloro-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 26) (67 mg, 0,15 mmol) en un recipiente para microondas y se trató con metilamina, 2molar en THF (1,5 ml, 3,00 mmol). La solución transparente se calentó en el microondas a 120 °C durante 12h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión de un -60 % conversión. La mezcla se trató con metilamina adicional, 2molar en THF (0,75 ml, 1,50 mmol) y se volvió a colocar en el microondas durante 16h a 120 °C, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión >71 %. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma amarilla (73mg). Esto se purificó mediante MDAP (sistema de pH alto) para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (35 mg).

m/z (API-ES) 443 [M+H]⁺

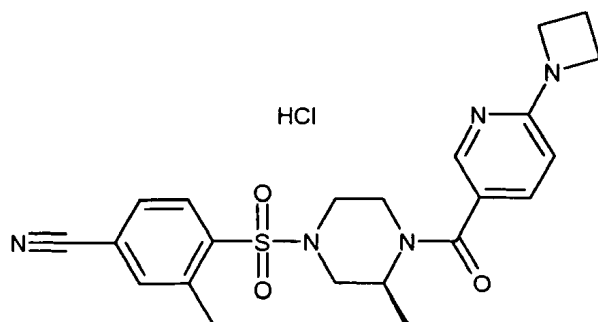
- 15 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,44 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H), 2,34 (td, $J=12, 3,5$ Hz, 1 H), 2,48 (dd, $J=12, 3,5$ Hz, 1 H), 2,94 (d, $J=6, 3$ H), 3,40 (td, $J=13, 3$ Hz, 1 H), 3,59 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 3,78 (br d, $J=12$ Hz, 1 H), 4,11 - 4,21 (m, 1 H), 4,53 - 4,64 (m, 1 H), 4,80 - 4,88 (m, N-H), 6,36 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J=8,5, 2$ Hz, 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 4 H), 8,10 (d, $J=2$ Hz, 1 H).

- 20 El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (29 mg) como un sólido blancuzco.

m/z (API-ES) 443 [M+H]⁺

Ejemplo 45

Hidrocloruro de (2S)-1-[[6-(1-Azetidinil)-3-piridinil] carbonil]-2-metil-4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piperazina



- 25 Se transfirió (2S)-1-[(6-Cloro-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 26) (69 mg, 0,154 mmol) a un recipiente para microondas como una solución en isopropanol (1,5 ml). Se agregó azetidina (0,208 ml, 3,08 mmol) y la solución transparente se calentó en el microondas a 120 °C durante 12h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión completa. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma incolora (206mg). Esto se purificó mediante MDAP (sistema de pH alto) para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (65 mg).

m/z (API-ES) 469 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,42 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,33 (td, J=12, 3 Hz, 1 H), 2,39 - 2,50 (m, 3 H), 3,38 (td, J=12,5, 3 Hz, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,73 - 3,80 (m, 1 H), 4,08 (t, J=7,5 Hz, 4 H), 4,10 - 4,20 (m, 1 H), 4,52 - 4,63 (br, 1 H), 6,21 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 7,79 - 7,91 (m, 4 H), 8,12 (d, J=2 Hz, 1 H).

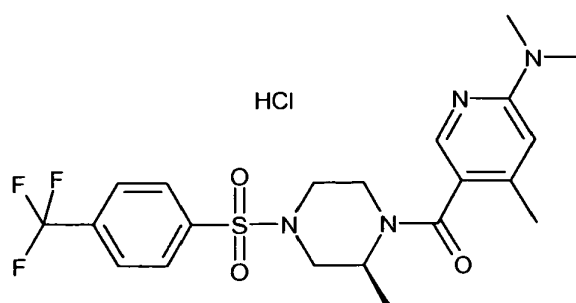
5 El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl 4M en dioxano (0,2ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (79 mg) como un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 469 [M+H]⁺

10 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,42 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 2,38 (td, J=12, 3 Hz, 1 H), 2,48 - 2,64 (m, 3 H), 3,38 - 3,50 (m, 1 H), 3,57 - 3,67 (m, 1 H), 3,68 - 3,87 (m, 5 H), 3,92-4,06 (br, 1 H), 4,4-4,6 (oculto por H₂O, 1 H), 6,48 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 4 H), 7,97 (d, J=2 Hz, 1 H).

Ejemplo 46

Hidrocloruro de N,N,4-tTrimetil-5-[(2S)-2-metil-4-{4-(trifluorometil)fenil}sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]-2-piridinamina



15 Se pesó (2S)-1-[(6-Fluoro-4-metil-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil}sulfonil]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 27) (62 mg, 0,14 mmol) en un recipiente para microondas y se disolvió en isopropanol (0,7 ml). Se agregó la dimetilamina, 2M en metanol (0,7 ml, 1,40 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 4h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión limpia al producto. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma amarillo pálido (80mg). Esto se purificó mediante MDAP (sistema de pH alto) para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (56 mg).

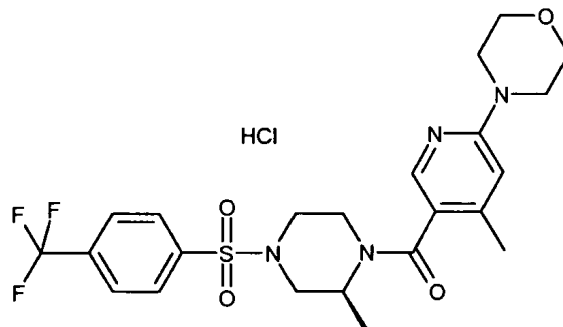
m/z (API-ES) 471 [M+H]⁺

25 El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (56 mg) como un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 471 [M+H]⁺

Ejemplo 47

Hidrocloruro de 4-{4-metil-5-[(2S)-2-metil-4-{4-(trifluorometil)fenil}sulfonil]-1-piperazinil]carbonil]-2-piridinil}morfolina



30 Se pesó (2S)-1-[(6-fluoro-4-metil-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil}sulfonil]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 27) (60 mg, 0,14 mmol) en un recipiente para microondas, y se disolvió en isopropanol (1,4 ml). Se agregó morfolina (0,236 ml, 2,71 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 5h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión limpia al producto. La mezcla de reacción se

concentró para proporcionar el material en bruto como una goma/cristal incoloro (85mg). Esto se purificó mediante MDAP (sistema de pH alto) para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (57 mg).

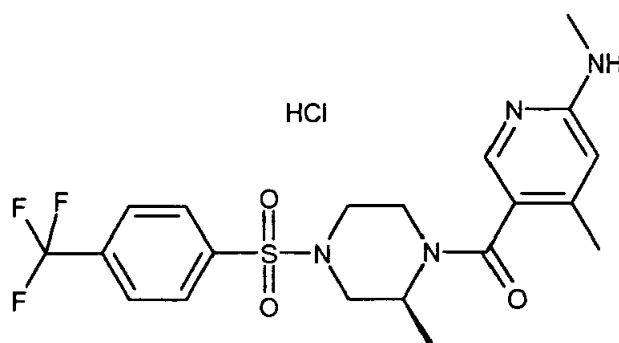
5 m/z (API-ES) 513 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32-1,45 (m, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,25 - 2,36 (m, 1 H), 2,42 - 2,53 (m, 1 H), 3,28 - 3,41 (m, 1 H), 3,47 - 3,54 (m, 4 H), 3,56 - 3,66 (m, 1 H), 3,70 - 3,88 (m, 5 H), 4,0 - 4,50 (v br, 1 H), 4,8 - 5,1 (v br, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 7,80-7,93 (m, 5 H).

El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl etéreo (0,5 ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (54 mg) como un sólido incoloro.

10 m/z (API-ES) 513 [M+H]⁺

Ejemplo 48

Hidrocloruro de N,4-dimetil-5-[(2S)-2-metil-4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-1-piperazinil]carbonil]-2-piridinamina



15 Se pesó (2S)-1-[(6-Fluoro-4-metil-3-piridinil)carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 27) (67 mg, 0,15 mmol) en un recipiente para microondas. Se agregó la metilamina, 2molar en THF (1,5 ml, 3,00 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 120°C durante 18h, agitándose. El análisis LCMS indicó una conversión limpia al producto. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma amarillo pálido (70mg). Esto se purificó mediante MDAP (sistema de pH alto) para proporcionar la base libre del compuesto del título como una goma incolora (60 mg).

20 m/z (API-ES) 457 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32-1,43 (m, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,30 (br t, J=11 Hz, 1 H), 2,43 - 2,52 (m, 1 H), 2,91 (d, J=5 Hz, 3H), 3,27 - 3,41 (m, 1 H), 3,54 - 3,65 (m, 1 H), 3,70 - 3,84 (m, 1 H), 4,0 - 4,50 (v br, 1 H), 4,65 (q, J=4,5 Hz, N-H), 4,7 - 5,2 (v br, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 4 H).

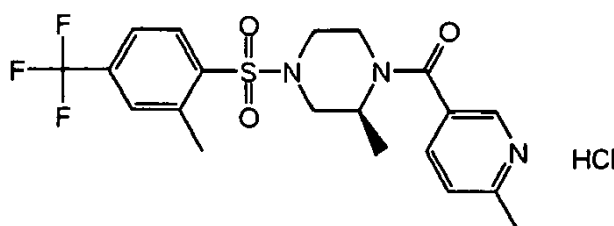
25 El material se disolvió en THF (0,5ml) y se trató con HCl 4M en dioxano (0,1 ml) y se volvió a concentrar. La goma resultante incolora se trituró con éter, posteriormente se secó, para proporcionar el compuesto del título (63 mg).

m/z (API-ES) 457 [M+H]⁺

30 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18-1,32 (m, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,38 - 2,50 (m, 1 H), 2,53 - 2,65 (m, 1 H), 2,93 (s, 3H), 3,10 - 3,75 (m, oculto por agua, 3 H), 4,3 - 4,5 (v br, 1 H), 4,7 - 5,0 (v br, 1 H), 6,88 (br, 1 H), 7,87 (br s, 1 H), 7,96 (d, J=7,5Hz, 2 H), 8,06 (d, J=7,5Hz, 2 H), 8,4 - 9,2 (v br, N-H).

Ejemplo 49

Hidrocloruro de (2S)-2-metil-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina



35 Se agitaron (2S)-4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-2-metil-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina (que se

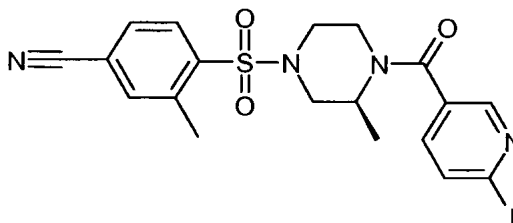
5 puede preparar como se describe en Descripción 31) (216 mg, 0,427 mmol), carbonato de potasio (153 mg, 1,109 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) durante 5min, se agregaron trimetilboroxina (0,154 ml, 1,109 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (84 mg, 0,073 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH y se filtró a través una columna SCX de 5g. La LCMS indicó que aún quedaba algo de óxido de trifetilfosfina y otra pequeña impureza por lo que el producto se disolvió en EtOAc (40 ml) y se extrajo con HCl 2N (40 ml). Se agregó NaOH 2 N a la capa acuosa hasta un pH12 y el producto se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se secó en un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. La LCMS de la primera capa EtOAc indicó que esta contenía algo del producto por lo que se extrajo nuevamente con HCl 2 N (40 ml). Se agregó NaOH 2 N a la capa acuosa hasta un pH12 y el producto se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó en un cartucho de separación de fases y las dos partidas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar la base libre del producto. El producto se suspendió en DCM, se agregó 0,5 mL de HCl 1 N en éter y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (193 mg).

m/z (API-ES) 442 [M+H]⁺

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,2-4,2 (5H oculto bajo pico de agua amplio), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 50

4-((3S)-4-[(6-yodo-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonil)-3-metilbenzonitrilo



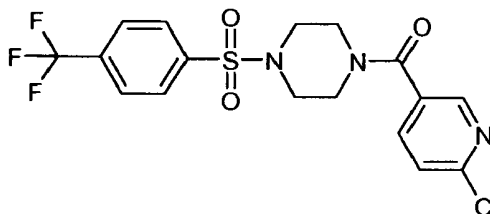
20 A una solución de 3-metil-4-[[3S)-3-metil-1-piperazinil]sulfonil]benzonitrilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 11) (300 mg, 0,950 mmol), ácido 6-yodo-3-piridinacarboxílico (preparado a partir de ácido 6-cloronicotínico, de conformidad con la literatura de procedimiento: G. R. Newkome, C. N. Moorfield y B. Sabbaghian, J. Org. Chem., 1986, 51, 953-954,) (248 mg, 0,997 mmol), HOBt (175 mg, 1,14 mmol) y se agregó Et₃N (0,331 ml, 2,38 mmol) en DMF seco (5 ml) a temperatura ambiente bajo Ar HBTU (432 mg, 1,14 mmol) y la solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío hasta proporcionar una goma roja (743 mg). La cromatografía ultrarrápida (sílice; ultrarrápida 25S; gradiente lineal (6-50%) acetato de etilo en isohexano) proporcionó el compuesto del título como una espuma amarillo pálido (301 mg).

m/z (API-ES) 511 [M+H]⁺

30 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,69 - 2,78 (m, 1 H), 2,87 - 2,96 (m, 1 H), 3,37 (br. s., 1 H), 3,61 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 3,74 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,49 (br. s., 2 H), 7,35 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1 H), 7,62 - 7,67 (br s, 2 H), 7,82 (dd, J = 8,1, 0,6 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1 H)

Ejemplo 51

1-[(6-cloro-3-piridinil)carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina



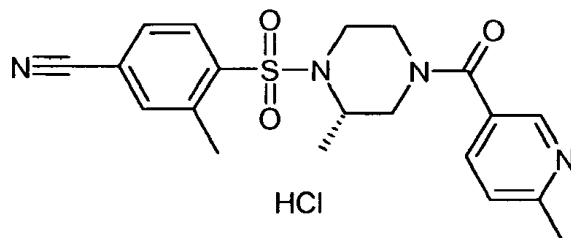
35 A una suspensión de ácido 6-cloro nicotínico (1,76 g, 11,2 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C se agregó EDC.HCl (2,93 g, 15,3 mmol), HOBt (2,34 g, 15,3 mmol) y DIPEA (7,52 ml, 40,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se agregó 1-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina (que se puede preparar como se describe en Descripción 1) (3,00 g, 10,2 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente, posteriormente se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (5 × 20 ml), posteriormente las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentró al vacío hasta proporcionar el compuesto bruto. La cromatografía ultrarrápida (sílice; 60% EtOAc en pet. éter) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (2,20 g).

m/z (API-ES) 434 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,10 (br s, 4H), 3,77 (br s), 7,39 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 52

5 Hidrocloruro de 3-metil-4-((2S)-2-metil-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-1-piperazinil)sulfonil)benzonitrilo



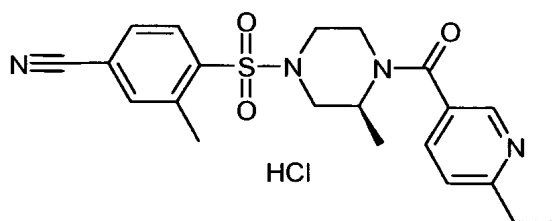
A una solución de 3-metil-4-((2S)-2-metil-1-piperazinil)sulfonil)benzonitrilo (que se puede preparar como se describe en Descripción 17) (75,0 mg, 0,268 mmol), ácido 6-metil-3-piridinacarboxílico (44,2 mg, 0,322 mmol) y se agregó DIPEA (0,070 ml, 0,403 mmol) en DMF seco (3 ml) a temperatura ambiente bajo Ar HATU (112 mg, 0,295 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración al vacío proporcionó un aceite amarillo, que se purificó mediante MDAP; la concentración de las fracciones deseadas con una solución acuosa de HCl 2M (2 ml) proporcionó una película transparente (110mg). La cromatografía ultrarrápida (sílice; ultrarrápida 12M; gradiente lineal (1,2-10%) [NH₃ 2M en MeOH] en DCM) proporcionó el compuesto del título como una película transparente (88,8 mg, 0,215 mmol), que se volvió un sólido blanco al reposar al vacío (2 mbar) durante 18 h.

m/z (API-ES) 399 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 (br s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,81 - 3,86 (m, 5 H), 4,09 (br s, 1 H), 4,32 - 4,91 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 3 H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 1,8 Hz, 1 H)

20 Ejemplo 53

Hidrocloruro de 4-((3S)-4-[(6-etil-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonil)-3-metilbenzonitrilo



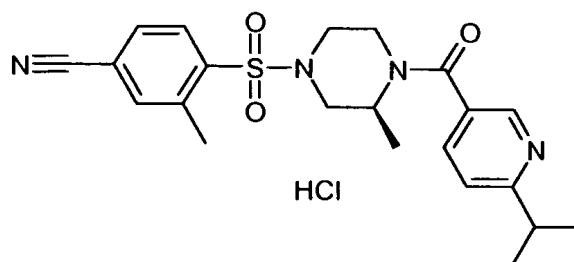
Se insufló Ar a través de una solución de 4-((3S)-4-[(6-yodo-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonil)-3-metilbenzonitrilo (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 50) (50,0 mg, 0,098 mmol) en 1,4-dioxano seco (3 ml) durante 30 min, posteriormente se agregaron PdCl₂(dppf) (7,17 mg, 9,80 μmol) y dietilzinc (1 M en hexanos, 0,118 ml, 0,118 mmol) y se calentó la solución a 100°C durante 30 min. La solución se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y DCM (25 ml). La mezcla se agitó, posteriormente se aplicó a un separador de fases; las capas orgánicas se concentraron al vacío hasta proporcionar un aceite marrón oscuro (59 mg). La purificación mediante MDAP y la concentración de las fracciones deseadas proporcionó una película transparente (21 mg). La película se volvió a disolver en THF (1 ml), se trató con HCl (1M en éter, 0,051 ml, 0,051 mmol) y se secó a 35°C bajo una corriente de Ar hasta proporcionar el compuesto del título como una goma marrón claro, que se volvió un polvo amarillo pálido con la trituración con éter (35,8 mg).

m/z (API-ES) 413 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,73 (td, J = 12,3, 3,1 Hz, 1 H), 2,87 (q, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,90 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 3,60 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 3,74 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 3,81 - 4,80 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 2 H), 7,68 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 54

Hidrocloruro de 3-metil-4-(((3S)-3-metil-4-[[6-(1-metiletil)-3-piridinil]carbonil]-1-piperazinil)sulfonyl]benzonitrilo



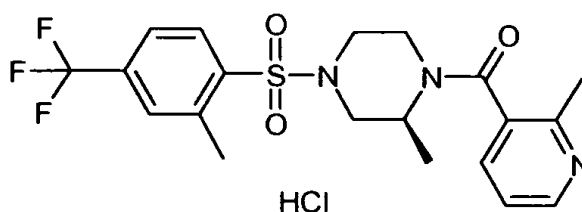
5 Se insufló Ar a través de una solución de 4-(((3S)-4-[[6-yodo-3-piridinil]carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl)-3-metilbenzonitrilo (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 50) (50,0 mg, 0,098 mmol) en 1,4-dioxano seco (3 ml) durante 30 min, posteriormente se agregaron PdCl₂(dppf) (7,17 mg, 9,80 μmol) y diisopropilzinc (1 M en tolueno, 0,118 ml, 0,118 mmol) y la solución calentada a 100°C durante 30 min. La solución se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente se repartió entre una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y DCM (25 ml). La mezcla se agitó, posteriormente se aplicó a un separador de fases; las capas orgánicas se concentraron al vacío hasta proporcionar un aceite marrón oscuro (64 mg). La purificación mediante MDAP y la concentración de las fracciones deseadas proporcionó una película amarillo pálido. La película se volvió a disolver en THF (1 ml) y se trató con HCl (1 M en éter, 0,045 ml, 0,045 mmol) y el solvente se removió a 35°C bajo una corriente de Ar hasta proporcionar el compuesto del título como una goma marrón pálido, que se volvió un polvo amarillo pálido con la trituración con éter (27,9 mg).

15 m/z (API-ES) 427 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6 H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 2,74 (td, J = 12,4, 3,1 Hz, 1 H), 2,91 (dd, J = 12,2, 2,7 Hz, 1 H), 3,11 (spt, J = 7,0 Hz, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 3,60 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 3,75 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 3,87 - 4,81 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 3 H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 1,7 Hz, 1 H)

20 **Ejemplo 55**

Hidrocloruro de (2S)-2-metil-1-[[2-metil-3-piridinil]carbonil]-4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



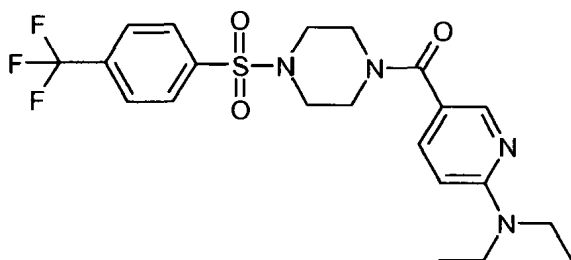
25 A una solución de (3S)-3-metil-1-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Descripción 24) (100 mg, 0,279 mmol) y ácido 2-metil-3-piridinacarboxílico (38,2 mg, 0,279 mmol) en DMF (5 mL), se agregaron HOBt (46,9 mg, 0,307 mmol), N-etilmorfolina (0,078 mL, 0,613 mmol) y HBTU (116 mg, 0,307 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla se concentró al vacío, posteriormente se repartió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml) y la capa orgánica se separó mediante un filtro hidrófugo. Las capas orgánicas se concentraron al vacío hasta proporcionar un aceite amarillo que se volvió a disolver en 1:1 DMSO/MeCN (1,7 ml), se dividió en dos partidas y se purificó mediante MDAP. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío hasta proporcionar un aceite amarillo (91 mg). Este se volvió a disolver en THF (5 ml) y se trató con HCl 1 M en éter (0,2 ml). El solvente se removió a 40°C bajo una corriente de Ar hasta proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (101 mg).

m/z (API-ES) 442 [M+H]⁺

35 ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,26 - 1,44 (m, 3 H), 2,64 - 2,79 (m, 6 H), 2,83 - 2,98 (m, 1 H), 3,10 (d, J=10,1 Hz, 1 H), 3,37 - 3,76 (m, 3 H), 3,80 - 3,95 (m, 1 H), 4,95 - 5,03 (m, 1 H), 7,72 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,96 (br. s., 1 H), 8,06 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 8,49 (br. s., 1 H), 8,80 (br. s., 1 H).

Ejemplo 56

N,N-dietil-5-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]-2-piridinamina



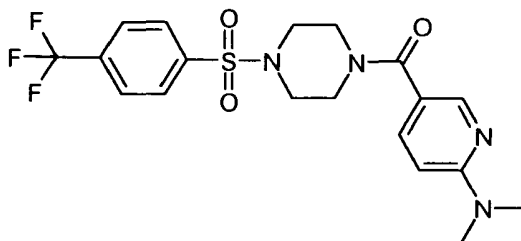
5 Una solución de 1-[(6-cloro-3-piridinil)carbonyl]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 51) (100 mg, 0,23 mmol) y dietilamina (0,45 ml, 2,3 mmol) en isopropanol (3 ml) se irradió a 180 °C durante 1 h. La mezcla se concentró, posteriormente el residuo se volvió a disolver en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío hasta proporcionar un sólido anaranjado (110 mg). La cromatografía ultrarrápida (sílice; 40% EtOAc en pet. éter) proporcionó el compuesto del título como un sólido (35 mg).

m/z (API-ES) 471 [M+H]⁺

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (t, 6H), 3,04 (br s, 4H), 3,51 (m, 4H), 3,59 (br s, 4H), 6,55 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 8,11 (d, 1H).

Ejemplo 57

N,N-dimetil-5-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonyl]-2-piridinamina



15 Una solución de 1-[(6-cloro-3-piridinil)carbonyl]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 51) (300 mg, 0,692 mmol) y dimetilamina (2M, 0,35 ml, 6,921 mmol) se irradió a 100°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío, se volvió a disolver en DCM (20 ml), se lavó con agua (3 × 10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío hasta proporcionar el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida (sílice; 50% EtOAc en pet. éter) proporcionó el compuesto del título como un sólido (169 mg).

m/z (API-ES) 443 [M+H]⁺

20 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,08 (m, 4H), 3,13 (s, 6H), 3,67 (m, 4H), 6,48 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,18 (d, 1H).

Ejemplos 58 a 68:

Los compuestos de Tabla 1 se prepararon de manera similar al compuesto del Ejemplo 1 utilizando los reactivos correspondientes.

25 Tabla 1:

| Ejemplo no. | Nombre | Estructura | m/z (API-ES) [M+H] ⁺ |
|-------------|---|------------|---------------------------------|
| 58 | (2 <i>R</i>)-2-metil-1-[(2-metil-3-piridinil)carbonyl]-4-[[4-[[4-(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonyl]piperazina | | 444 |

| Ejemplo no. | Nombre | Estructura | m/z (API-ES) [M+H] ⁺ |
|-------------|--|------------|---------------------------------|
| 59 | (2S)-2-metil-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina | | 442 |
| 60 | (2S)-2-metil-1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina | | 442 |
| 61 | 1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina | | 428 |
| 62 | 1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperazina | | 428 |
| 63 | 3-metil-4-((3R)-3-metil-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-1-piperazinil)sulfonil)benzonitrilo | | 399 |
| 64 | (2S)-2-metil-1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil)piperazina | | 444 |
| 65 | (2R)-2-metil-1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil)piperazina | | 444 |
| 66 | 5-[(4-[(4-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-1-piperazinil]carbonil]-2-piridinamina | | 415 |

| Ejemplo no. | Nombre | Estructura | m/z (API-ES) [M+H] ⁺ |
|-------------|--|------------|---------------------------------|
| 67 | 4-(((3S)-4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl)-3-metilbenzonitrilo | | 413 |
| 68 | 4-(((3S)-4-[(4,6-dimetil-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl)-3-metilbenzonitrilo | | 413 |

Ejemplos 69 a 71:

Los compuestos de la Tabla 2 se prepararon de manera similar a los compuestos del Ejemplo 56 y 57 utilizando los reactivos correspondientes.

Tabla 2:

| Ejemplo no. | Nombre | Estructura | m/z (API-ES) [M+H] ⁺ |
|-------------|---|------------|---------------------------------|
| 69 | 1-[[6-(1-pirrolidinil)-3-piridinil]carbonil]-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina | | 469 |
| 70 | N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-1-piperazinil]carbonil]-2-piridinamina | | 499 |
| 71 | 4-(((3S)-4-[[6-(dimetilamino)-3-piridinil]carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl)-3-metilbenzonitrilo | | 428 |

5 Ejemplos 72 y 73:

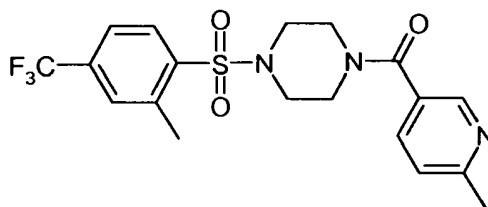
El compuestos de Tabla 3 se prepararon de manera similar al compuesto del Ejemplo 22 utilizando los reactivos correspondientes.

Tabla 3:

| Ejemplo no. | Nombre | Estructura | m/z (API-ES) [M+H] ⁺ |
|-------------|--|------------|---------------------------------|
| 72 | 4-(((3S)-3-metil-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-1-piperazinil)sulfonyl)benzonitrilo | | 385 |
| 73 | 1-({4-[(difluorometil)oxi]fenil}sulfonyl)-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]piperazina | | 412 |

Ejemplo 74

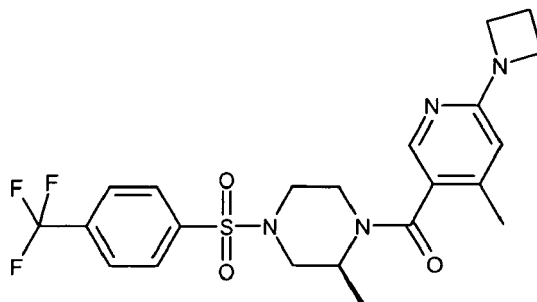
1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



- 5 El compuesto del Ejemplo 74 se preparó de manera similar al compuesto del Ejemplo 49 utilizando los reactivos correspondientes.
m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

Ejemplo 75

(2S)-1-[[6-(1-Azetidinil)-4-metil-3-piridinil]carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina



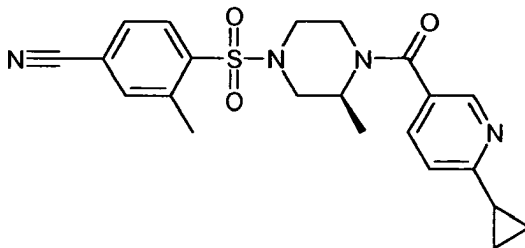
- 10 Se pesó (2S)-1-[[6-(1-Azetidinil)-4-metil-3-piridinil]carbonil]-2-metil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]piperazina (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 27) (67 mg, 0,15 mmol) en un recipiente para microondas y se disolvió en isopropanol (1,5 ml). Se agregó azetidina (0,203 ml, 3,01 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 120°C durante 12 h, agitándose. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el material en bruto como una goma incolora (-187 mg). Esto se purificó mediante MDAP para proporcionar el compuesto del título como una goma amarillo pálido (67 mg). La goma se volvió a disolver en MeOH, se agregó agua, la mezcla se concentró bajo una corriente de argón y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

m/z (API-ES) 483 [M+H]⁺

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32-1,45 (m, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,24 - 2,35 (m, 1 H), 2,36 - 2,53 (m, 3 H), 3,26 - 3,41 (m, 1 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,70 - 3,83 (m, 1 H), 4,04 (t, J=7,5 Hz, 4 H), 4,0 - 4,5 (v br, 1 H), 4,6 - 5,1 (v br, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 7,77 - 7,90 (m, 5 H).

Ejemplo 76

4-(((3S)-4-[(6-ciclopropil-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl)-3-metilbenzonitrilo



5 Se insufló argón a través de una solución de 4-(((3S)-4-[(6-yodo-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl)-3-metilbenzonitrilo (50,0 mg, 0,098 mmol) (que se puede preparar como se describe en Ejemplo 50), fosfato de potasio (72,8 mg, 0,343 mmol) y ácido ciclopropilborónico (25,2 mg, 0,294 mmol) en tolueno (3 mL) y agua (200 µl) durante 30 min. Se agregaron triciclohexilfosfina (2,75 mg, 9,80 µmol) y acetato de paladio(II) (1,100 mg, 4,90 µmol) y la solución amarilla pálida resultante se calentó a 100°C durante 2 h. La LCMS no había cambiado a 1 min, a 45°C. La solución se enfrió y se concentró al vacío hasta proporcionar un sólido amarillo pálido. La purificación mediante MDAP y la concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título (1,0 mg) como una película
10 transparente y una partida del material de partida 4-(((3S)-4-[(6-yodo-3-piridinil)carbonil]-3-metil-1-piperazinil)sulfonyl)-3-metilbenzonitrilo recuperado (28,2 mg).

m/z (API-ES) 425 [M+H]⁺

15 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,03-1,07 (m, 4H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,71 (td, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,12 (brm, 1H), 4,53 (brm, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

Equipo: HPLC automática dirigida a masas/preparación automática dirigida a masas (MDAP)

Donde se menciona en los compuestos anteriores, la purificación por HPLC automática dirigida a masas fue llevada a cabo utilizando el siguiente aparato y las siguientes condiciones:

20 Hardware

Módulo de gradiente binario Waters 2525

Bomba de aportación Waters 515

Módulo de control de bomba Waters

Inyector/colector Waters 2767

25 Administrador del fluido de columna Waters

Detector de red de fotodiodo Waters 2996

Espectrómetro de masas Waters ZQ

Colector de fracciones Gilson 202

Colector de desechos Gilson Aspec

30 Software

Waters MassLynx versión 4 SP2

Columna

Las columnas utilizadas son de Waters Atlantis, cuyas dimensiones están fijadas en 19mm x 100mm (escala menor) y 30mm x 100mm (escala mayor). El tamaño de la partícula en fase estacionaria es de 5µm.

35 Disolventes

A : Disolvente acuoso = agua + 0,1% de ácido fórmico

B : Disolvente orgánico = Acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico

Disolvente de aportación = Metanol : agua 80:20

disolvente de enjuague de aguja = Metanol

Procedimientos

5 Se utilizan cinco procedimientos en función del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Tienen un tiempo de ejecución de 13,5 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado de columna de 3,5 minutos y una etapa de re-equilibrado.

Escala mayor/menor 1,0-1,5 = 5-30% B

Escala mayor/menor 1,5-2,2 = 15-55% B

Escala mayor/menor 2,2-2,9 = 30-85% B

Escala mayor/menor 2,9-3,6 = 50-99% B

10 Escala mayor/menor 3,6-5,0 = 80-99% B (en 6 minutos seguido de un lavado y re-equilibrado de 7,5 minutos)

Caudal

Todos los procedimientos arriba mencionados tienen un caudal de 20ml/min (menor escala) o 40 ml/min (mayor escala).

Cromatografía líquida / Espectrometría de masas

15 El análisis de los compuestos arriba mencionados mediante Cromatografía líquida / Espectrometría de masas(LC/MS) se realizó utilizando el siguiente aparato y las siguientes condiciones:

Hardware

Administrador del disolvente binario Waters Acquity

Administrador de muestras Waters Acquity

20 PDA Waters Acquity

Espectrómetro de masas Waters ZQ

Sedere Sedex 75

Software

Waters MassLynx versión 4.1

25 **Columna**

La columna utilizada es BEH UPLC C18 de Waters Acquity, cuyas dimensiones se fijan en 2,1 mm x 50mm. El tamaño de la partícula en fase estacionaria es de 1,7µ m.

Disolventes

A: Disolvente acuoso = Agua + 0,05% de ácido fórmico

30 B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico

Lavado deficiente = 1:1 Metanol : agua

Lavado fuerte = Agua

Procedimiento

El procedimiento genérico utilizado tiene un tiempo de ejecución de 2 minutos.

| Tiempo / min | %B |
|--------------|----|
| 0 | 3 |
| 0,1 | 3 |
| 1,5 | 97 |

| Tiempo / min | %B |
|--------------|----|
| 1,9 | 97 |
| 2,0 | 3 |

Este procedimiento tiene un caudal de 1ml/min.

El volumen de inyección para el procedimiento genérico es de 0,5 µl.

La temperatura de la columna es de 40 °C

El rango de detección de UV va de 220 a 330 nm

5 Biotage SP4®

Biotage-SP4® es un sistema de purificación automático. Utiliza columnas de gel de sílice precargadas. El usuario aplica sus materiales en la parte superior de la columna y elige los disolventes, los gradientes, caudales, el tamaño de la columna, el procedimiento de recolección y los volúmenes de elusión.

Separadores de fase (frita hidrófoba)

- 10 Los separadores de fase son una gama de columnas ISOLUTE® adaptadas con un material de frita optimizado que separa fácilmente la fase acuosa de los disolventes clorados bajo gravedad.

SCX - Cartucho de intercambio iónico

- 15 Cuando se indica en los compuestos, un cartucho SCX se utilizó como parte del proceso de purificación del compuesto. Generalmente se utiliza un cartucho ISOLUTE SCX-2. El cartucho ISOLUTE SCX-2 es un sorbente a base de sílice con un grupo funcional de ácido propilsulfónico enlazado químicamente.

Datos químicos de ISOLUTE SCX-2

Material de base: Sílice, 50 µm

Grupo funcional: ácido propilsulfónico

Capacidad: 0,6 meq/g

- 20 Contraión: Protón

Datos farmacológicos

Los compuestos de la invención pueden someterse a un ensayo para verificar la actividad biológica in vitro en el ensayo de hCa_v2.2 de conformidad con los siguientes estudios:

Procedimientos de biología celular

- 25 Las líneas celulares estables que expresan la subunidad Ca_v2.2 α (α_{1B}), junto con las subunidades auxiliares β3 and α2δ1 se crearon siguiendo la transfección secuencial y selección de células de riñón embrionarias (HEK293). Las células HEK293 se cultivaron en un medio Eagles de Dulbecco/medio F12 (Invitrogen, Cat # 041-95750V) que contenía un 10% de suero bovino fetal, con L-glutamina agregada (2 mM; Invitrogen, Cat # 25030-024) y aminoácidos no esenciales (5%; Invitrogen, Cat # 11140-035). Inicialmente, las células HEK293 se transfectaron con dos vectores plásmidos para la expresión de la subunidad hCa_v2.2 α (pCIN5- hCa_v2.2, que lleva un marcador de resistencia a la neomicina) y la subunidad hCa_v β3 (pCIH-hCa_v β3, que lleva un marcador resistente a la higromicina). Las líneas celulares clonales se aislaron después de la selección de un medio complementado con 0,4 mg ml⁻¹ de Geneticin G418 (Invitrogen, Cat # 10131-027) y 0,1mg ml⁻¹ de higromicina (Invitrogen, Cat # 10687-010). Estas líneas celulares clonales se evaluaron para la expresión actual mediada de Ca_v2.2 α/β3 utilizando la tecnología de electrofisiología plana de IonWorks (descrita más adelante). Se identificó una línea celular que generó un nivel razonable de expresión actual funcional de Ca_v2.2 α/β3. Esta línea celular se transfectó con un vector plásmido para la expresión de la subunidad humana α2δ1 (pCIP-α2δ1, que lleva un marcador resistente a la puromicina) y líneas celulares aisladas después de la selección en un medio que contiene 0,62 µg ml⁻¹ de puromicina (Sigma, Cat # P-7255), además de 0,4 mg ml⁻¹ de Geneticin G418 y 0,1 mg ml⁻¹ de higromicina. Se identificaron varias líneas celulares que generaron niveles sólidos de Ca_v2.2 α/β3/α2δ1-expresión actual mediada y una de estas se selección para el perfilaje del compuesto. La expresión de las tres subunidades dentro de esta línea celular se mantuvo permanentemente mediante la inclusión de G418 (0,4 mg ml⁻¹), higromicina (0,1 mg ml⁻¹) y puromicina (0,62 µg ml⁻¹). Las células se mantuvieron a 37°C en un ambiente húmedo que contiene 5% de CO₂ en el aire. Las células se liberaron de los frascos de cultivo T175 para su traslado y cosecha utilizando TrpLE (Invitrogen, Cat # 12604-013).

Preparación celular

Las células se cultivaron para lograr la confluencia de entre 30 y 60% en frascos T175 y se mantuvieron a 30°C durante 24 horas antes de su registro. Las células se levantaron eliminando el medio de cultivo, lavándolas con Ca^{2+} libre de PBS (Invitrogen, Cat #14190-094) e incubándolas con 3ml de TrpLE caliente (37°C) (Invitrogen, Cat # 12604-013) durante 6 minutos. Las células levantadas se suspendieron en 10 ml de tampón extracelular. La suspensión celular se colocó posteriormente en un tubo de 15ml y se centrifugó durante 2 minutos a 700 rpm. Después de la centrifugación, el sobrenadante se eliminó y el sedimento celular se volvió a suspender en 4,5ml de solución extracelular.

Electrofisiología

Las corrientes se registraron a temperatura ambiente (21-23°C) utilizando la tecnología de electrofisiología plana de IonWorks (Molecular Devices Corp.). Los protocolos de estimulación y la adquisición de datos se realizaron utilizando una microcomputadora (Dell Pentium 4). Para determinar las resistencias al orificio de electrodos plano (R_p), una diferencia potencial de 10 mV, 160ms se aplicó a lo largo de cada orificio. Estas mediciones se realizaron antes de la adición celular. Después de la adición celular se llevó a cabo un ensayo de sello previo a la circulación del antibiótico (anfotericina) para lograr el acceso intracelular. La sustracción de fugas se realizó en todos los experimentos mediante la aplicación de 160ms de un prepulso de hiperpolarización (10 mV) 200ms antes de los pulsos de ensayo para medir la conducción de fugas. Los pulsos de ensayo que surgen del potencial de retención (V_H) de -90 mV a +10 mV se aplicaron para 20ms y se repitieron 10 veces a una frecuencia de 10Hz. En todos los experimentos, el protocolo de pulso de ensayo se realizó en ausencia (pre-lectura) y presencia (post-lectura) de un compuesto. Las pre- y post-lecturas se separaron mediante la incorporación de un compuesto seguido de una incubación durante 3-3,5m.

Soluciones y fármacos

La solución intracelular contenía lo siguiente (en mM): K-gluconato 120, 20mM de KCl, 5 de MgCl_2 , 5 de EGTA 5, 10 de HEPES, ajustado a un pH de 7,3. La anfotericina se preparó como una solución madre de 30mg/ml y se diluyó a una concentración de trabajo final de $0,2\text{mg ml}^{-1}$ en una solución de tampón intracelular. La solución extracelular contuvo lo siguiente (en mM): 120 de Na-gluconato, 20 de NaCl, 20 de MgCl_2 1, 10 de HEPES 10, 5 de BaCl_2 5, ajustado a un pH de 7,4.

Los compuestos se prepararon en DMSO como soluciones madre de 10mM y diluciones en serie posteriores de 1:3. Finalmente, los compuestos se diluyeron en 1:100 en solución externa que resultó en una concentración definitiva de DMSO de 1%.

Análisis de datos

Los registros se analizaron y filtraron utilizando una resistencia de sello ($>40\text{ M}\Omega$), reducción de resistencia ($>35\%$) y amplitud actual de pico ($>200\text{pA}$) en ausencia de un compuesto para eliminar células inadecuadas de análisis posterior. Las comparaciones asociadas entre las adiciones pre- y post-compuesto se utilizaron para determinar el efecto inhibitorio de cada compuesto. Las concentraciones de los compuestos necesarios para inhibir actualmente provocados por el 1er pulso de despolarización por 50% (tónico pIC_{50}) se determinaron adaptando la ecuación de Hill a los datos de respuesta de concentración. Asimismo, las características inhibitorias dependientes del uso de los compuestos se determinaron evaluando el efecto de los compuestos entre el 1er y 10mo pulso de despolarización. La relación del 10mo pulso sobre el 1er pulso se determinó en ausencia y en presencia de fármacos y el % de inhibición dependiente del uso calculado. Los datos encajaron utilizando la misma ecuación que para el tónico pIC_{50} y se determinó la concentración que produjo 30% de inhibición pUD_{30} dependiente del uso).

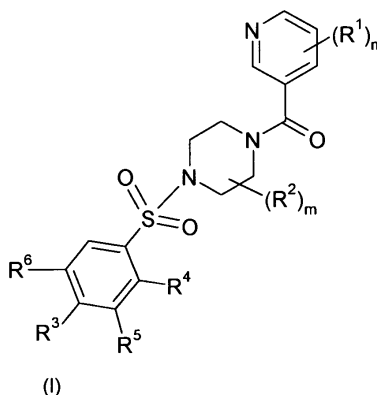
Los compuestos de los Ejemplos 1 a 49 y 52 a 74 se probaron en un ensayo de $\text{hCa}_v2.2$ y demostraron los siguientes valores de pUD_{30} y pIC_{50} . Los compuestos se probaron en la forma descrita en los Ejemplos. Todos los compuestos probados se han sometido a ensayo una o más veces (hasta 11 veces). Las variaciones en los valores de pUD_{30} and pIC_{50} pueden surgir de los ensayos.

Los compuestos 1 a 49 y 52 a 74 exhibieron un valor pUD_{30} de 4,5 o de más de 4,5. Los compuestos 1 a 4, 6, 7, 9, 11 a 19, 21 a 25, 28 a 49, 53 a 57, 59, 61, 63, 65 a 69, 71 y 74 exhibieron un valor pUD_{30} de 5,0 o más de 5,0. Los compuestos 1, 6, 7, 14, 21, 24, 25, 28, 30 a 34, 36, 37, 39 a 41, 43 a 49, 54 a 57, 61, 69, 71 y 74 exhibieron un valor pUD_{30} de 5,5 más de 5,5.

El compuesto 1 a 25, 28 a 30, 34, 35, 38 a 42, 44, 45, 47, 52 a 53, 56 a 74 exhibieron un valor medio de pIC_{50} de 5,0 o menor de 5,0. Los compuestos 1 a 23, 38 a 40, 52, 53, 57 a 59, 61 a 74 exhibieron un valor medio de pIC_{50} de 4,5 o menor de 4,5.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en terapia donde:



m y n se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

- 5 cuando está presente, cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , ciano, $NR^{1a}R^{1b}$ y halógeno;

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y un heterociclilo de 4 a 6 miembros; o R^{1a} y R^{1b} junto con un átomo de nitrógeno al que se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros;

- 10 cuando está presente, cada R^2 es alquilo C_{1-4} ;

R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} ;

R^6 es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} ;

- 15 de forma tal que al menos 1 de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 sea un grupo diferente a hidrógeno.

2. Un compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 1, donde R^1 se selecciona de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano y $NR^{1a}R^{1b}$.

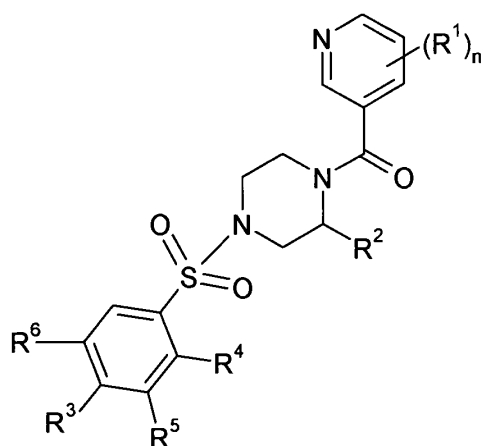
- 20 3. Un compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 1 donde R^1 es $NR^{1a}R^{1b}$ y R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} o R^{1a} y R^{1b} junto con un átomo de nitrógeno al que se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros.

4. Un compuesto para uso de conformidad con cualquier de las reivindicaciones 1 a 3 donde n es 0 o 1.

5. Un compuesto para uso de conformidad con cualquier de las reivindicaciones 1 a 4 donde R^2 es metilo.

6. Un compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 5 donde R^2 es metilo y m es 1.

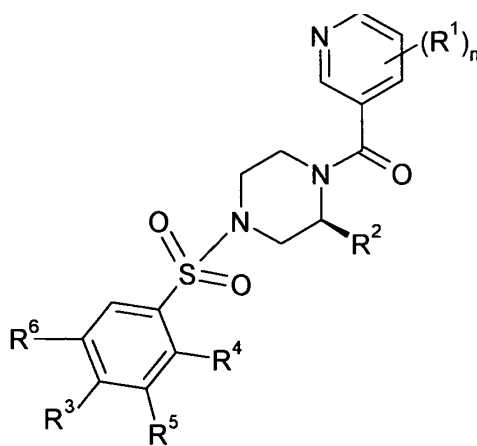
- 25 7. Un compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 6 donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia)



(la),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. Un compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 7 donde el compuesto es un compuesto de fórmula (lb)



(lb),

5

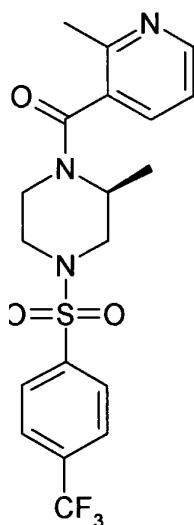
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. Un compuesto para uso de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 8 donde R es haloalquilo_{C₁₋₄} o haloalcoxi_{C₁₋₄}.

10. Un compuesto para uso de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 9 donde R^4 es hidrógeno o metilo.

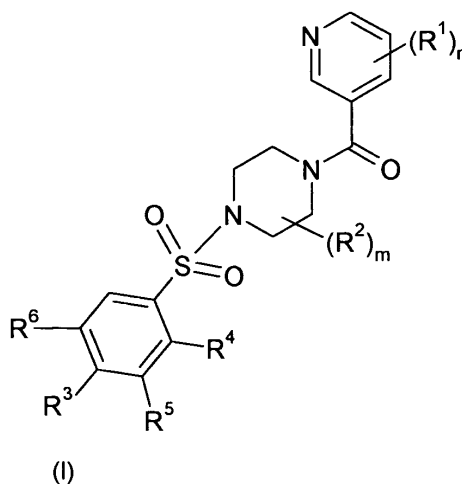
11. Un compuesto para uso de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 10 donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y haloalquilo_{C₁₋₄}.

12. Un compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 1, que es (2S)-2-Metilo-1-[(2-metilo-3-piridinilo)carbonilo]-4-[[4-(trifluorometilo)fenil]sulfonilo]piperazina de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

13. Un compuesto de fórmula (I)



5 donde m y n se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2;

cuando está presente, cada R¹ se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, ciano, NR^{1a}R^{1b} y halógeno;

10 R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ y un heterociclilo de 4 a 6 miembros; o R^{1a} y R^{1b} junto con un átomo de nitrógeno al que se enlazan forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros;

cuando está presente, cada R² es alquiloC₁₋₄;

R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquiloC₁₋₄ o haloalcoxiC₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

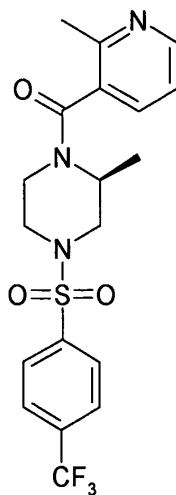
R⁵ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquiloC₁₋₄ o haloalcoxiC₁₋₄;

15 R⁶ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquiloC₁₋₄ o haloalcoxiC₁₋₄;

de forma tal que al menos 1 de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea un grupo diferente a hidrógeno con la salvedad que el compuesto no es

1-[(4-clorofenil)sulfonyl]-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonyl]piperazina;

- 1-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-clorofenil)sulfonil] piperazina;
 1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-(3-piridinilcarbonil) piperazina;
 1-[(5,6-dicloro-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil] piperazina;
 1-[(6-cloro-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil] piperazina;
 5 1-[(5,6-dicloro-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-(trifluorometil)oxi)fenil)sulfonil] piperazina;
 1-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil] piperazina;
 1-[(6-cloro-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil] piperazina;
 1-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-4-(3-piridinilcarbonil) piperazina;
 1-(3-piridinilcarbonil)-4-[(3-(trifluorometil)fenil)sulfonil] piperazina;
 10 1-(3-piridinilcarbonil)-4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil] piperazina;
 1-(3-piridinilcarbonil)-4-[(4-(trifluorometil)oxi)fenil)sulfonil] piperazina;
 1-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil] piperazina;
 1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-(trifluorometil)oxi)fenil)sulfonil] piperazina;
 1-[(6-(metiloxi)-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-(trifluorometil)oxi)fenil)sulfonil] piperazina;
 15 4-[(4-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-1-piperazinil)sulfonil]benzonitrilo;
 1-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-4-[(2-(etiloxi)-3-piridinil)carbonil]piperazina;
 1-[(2-(etiloxi)-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil] piperazina;
 1-[(2-(etiloxi)-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-(trifluorometil)oxi)fenil)sulfonil]piperazina;
 1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-[(2-(1-pirrolidinil)-3-piridinil)carbonil] piperazina;
 20 4-[(4-[(2-(1-pirrolidinil)-3-piridinil)carbonil]-1-piperazinil)sulfonil]benzonitrilo;
 1-[(2-(etiloxi)-3-piridinil)carbonil]-4-[(3-fluorofenil)sulfonil] piperazina;
 1-[(2-(etiloxi)-3-piridinil)carbonil]-4-[(3-fluorofenil)sulfonil] piperazina;
 1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-[(2-(1-pirrolidinil)-3-piridinil)carbonil] piperazina;
 1-[(5,6-dicloro-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-fluorofenil)sulfonil] piperazina;
 25 1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-[(2-(1-pirrolidinil)-3-piridinil)carbonil] piperazina;
 1-[(3-fluorofenil)sulfonil]-4-[(2-(1-pirrolidinil)-3-piridinil)carbonil] piperazina; y
 1-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-4-[(4-clorofenil)sulfonil] piperazina;
 o una sal de estos.
14. El compuesto o una sal de este, de conformidad con la reivindicación 13, que es (2S)-2-Metil-1-[(2-metil-3-
 30 piridinil)carbonil]-4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonil]piperazina de fórmula



o una sal de este

- 5 15. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de conformidad con cualquier de las reivindicaciones 1 a 14 y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 13 o 14 para uso en el tratamiento del dolor.
17. Un compuesto para uso de conformidad con cualquier de las reivindicaciones 1 a 12 donde la terapia comprende el tratamiento del dolor.